



AVANCES EN INFECCIÓN VIH 2000 - 2001

Número extraordinario de la revista **AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS**
Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.es/>)

CONTENIDO ■ Volumen 3, suplemento 1 ■ Año 2002

Efavirenz: su eficacia y su farmacocinética	2
Tratamiento antirretroviral potente muy precoz ¿sí o no?	2
Tratamiento antirretrovírico y riesgo de toxicidad hepática	2
Replicación del VIH: tratamiento "on" y tratamiento "off"	3
El difícil arte de cuando acertar	4
Carga viral y Linfocitos CD4, dos marcadores y un destino	4
Infección por el VIH, meningitis criptocócica y presión intracraneal	5
Fracaso virológico, nuevas aportaciones	5
Programas para la detección precoz del cáncer de cervix: una medida im prescindible en mujeres con infección por el VIH	6
Pautas cortas de profilaxis antituberculosa en infectados por el VIH	6
"El jardín de los senderos que se bifurcan": La creciente complejidad del tratamiento antirretrovírico	7
La mitocondria asesina o por qué preferimos combatir a las bacterias que a un montón de mitocondrias enloquecidas	7
Transmisión heterosexual de la infección VIH	8
Gestación en mujeres con infección por el VIH: una neta indicación para las pruebas de resistencia a los antirretrovíricos	8
El aciclovir como terapia preventiva de los linfomas no-Hodgkin en los pacientes con SIDA	8
Interleukinas y tratamiento antirretroviral, mejor juntos	9
Diagnóstico de la disfunción mitocondrial por análogos de nucleósidos: un salto de la química a la clínica	10
Eficacia de la terapia antirretroviral; Nueva información que nace muerta	10
La tuberculosis en la era de la reconstitución inmune: ¿esperanzas fundadas?	11
Problemas del sida en el siglo XXI: efectos adversos de la terapia antirretroviral	11
¿Estamos seguros de diferir el tratamiento de la infección VIH?	12
La acidosis láctica por antirretrovirales se puede prevenir	12
La Cohorte GEMES, bienvenido el MACS español	13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> / VIH: una relación mejor conocida	13
El tratamiento estándar de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: una reflexión sobre sus fundamentos	14
Enfermedad hepática crónica en pacientes infectados por VIH: un compromiso urgente de afrontar	14
¿Qué es mejor en un tratamiento antiretroviral que fracasa? Mantenerlo o descansar	15
La suspensión de la profilaxis secundaria para <i>Pneumocystis carinii</i> en pacientes que recuperan los CD4 es segura	15
Abacavir, otra alternativa para empezar	15
El tratamiento antirretroviral actual disminuye los costes sanitarios del paciente infectado por VIH	16
El tratamiento antirretroviral es coste efectivo. Algunos tendrán que hablar de otra cosa	16
Pensando en el futuro: elección del primer inhibidor de la proteasa	17
Hiperlactatemia crónica asintomática: se completa el espectro de una complicación emergente de los análogos de nucleósidos	17
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> con evolución desfavorable al tratamiento: una segunda oportunidad	18
Simplificación del tratamiento antirretrovírico con tres análogos de nucleósidos: una pauta segura en pacientes escogidos	18
La carga viral del VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones oportunistas	19
Para empezar ¿Efavirenz ó inhibidor de la proteasa? Conclusiones de la cohorte suiza	19
Nevirapina y Síndrome de Stevens-Johnson	20
Referencias claves en... Infecciones por <i>Rhodococcus equi</i>	21
Referencias claves en... Complicaciones metabólicas de los análogos de nucleósidos	21

compara la combinación zidovudina, lamivudina y efavirenz y la de efavirenz más indinavir con la combinación zidovudina, lamivudina e indinavir. El objetivo principal fue medir el número de pacientes que alcanzan supresión de la carga viral a las 48 semanas. Los criterios de inclusión son: recuento de CD4+ superior a 50 células/mm³, carga viral basal superior a 10000 copias/ml y ausencia de tratamiento previo con lamivudina, análogos no nucleósidos (ANNRT) o inhibidores de la proteasa. El régimen de efavirenz con análogos de nucleósidos (ANRT) resulta más efectivo que el de indinavir más ANRT a las 48 semanas de tratamiento, tanto en el análisis según tratamiento recibido como en el de intención de tratar. La diferencia entre ambos regímenes es significativa tanto para límite de detección de 400 copias por ml como para 50 copias por ml. Las diferencias en el porcentaje de pacientes con menos de 50 copias por ml a las 48 semanas es más evidente en el subgrupo con carga viral basal superior a 100000 copias/ml. El régimen de efavirenz e indinavir es similar al de indinavir más ANRT. El porcentaje de abandonos en el régimen de indinavir más dos ANRT (43%) fué muy superior al de efavirenz más dos ANRT (27%). Ello se debió fundamentalmente a intolerancia digestiva o hiperbilirrubinemia en el primer grupo y a que los efectos indeseables principales del segundo grupo (rash y síntomas de sistema nervioso central) raramente obligaron a retirarlo. Es destacable que indinavir se administrara en cápsulas de 200 mg.

Comentario: Se pone énfasis en la discusión de los autores en que estos resultados junto al perfil farmacocinético de efavirenz (vida media de 40.55 horas y niveles plasmáticos 26 veces superiores a los necesarios para inhibir al 90% de virus in vitro) hacen de esta combinación una opción a considerar al inicio del tratamiento antirretroviral. Podría ser eficaz incluso cuando la adherencia al tratamiento no fuera absoluta, lo que le haría muy atractivo en pacientes de cumplimiento no estricto, en los que permitiría además reservar los inhibidores de pro-

teasa como opción terapéutica posterior. Sería importante ahora conocer los resultados a largo plazo y la influencia de esta utilización en la evolución de las resistencias a ANNRT. **Ignacio Moreno Maqueda.**

S. Staszewski and Others. Efavirenz plus Zidovudine and Lamivudine, Efavirenz plus Indinavir, and Indinavir plus Zidovudine and Lamivudine in the Treatment of HIV-1 Infection in Adults. N Eng J Med 1999, 16; 341: 1865-1873.

Tratamiento antirretroviral potente muy precoz ¿sí o no?

Este estudio español, realizado en la época del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARAE), compara los resultados de tratar a pacientes infectados por VIH-1 con mas de 500 linfocitos CD4+/mm³ y mas de 10.000 copias/ml de RNA de VIH plasmático. Los brazos terapéuticos fueron uno con D4T mas 3TC mas ritonavir, 3 brazos con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y un grupo control sin ningún tratamiento. El periodo de seguimiento fue de un año y la progresión fue valorada con los eventos siguientes: CD4+ < 350/mm³, CD4 < 500/mm³ mas 2 síntomas B, aumento de la carga viral (CV) > 0,5 log 10 copias/ml, desarrollo de SIDA o muerte. Tras el seguimiento, la progresión fue muy superior en el grupo no tratado que en los tratados. En el grupo tratado con 3 fármacos significativamente disminuyeron mas la CV, aumentaron mas los CD4+ y fueron mas frecuentes los efectos secundarios. Al año de seguimiento tenían < 20 copias/ml 30 de 33 pacientes en el grupo de 3 fármacos y sólo 8 de 94 en los grupos de terapia dual (p=0,001). En los pacientes con CV plasmática < 20 copias/ml en los que se midió RNA de VIH en tejido amigdalario, éste fue muy inferior en el grupo de terapia triple. No se detectó respuesta alguna a antígeno p24 de VIH-1 en ningún grupo de tratamiento.

Comentario: Este estudio aporta

información de interés. Es una evidencia mas de que el tratamiento de un paciente infectado por VIH-1, si se inicia tiene que ser un TARAE. En cambio, por cuestiones de diseño, no aclara en que momento es mejor empezar el tratamiento (progresión clínica virtualmente no hubo en ninguno de los brazos). Para responder a ello sería necesario comparar la evolución a largo plazo de pacientes con infección en estadio muy precoz tratados inmediatamente con TARAE, con la de otros donde esa misma terapia se inició tras moderada progresión virológica o inmunológica. **Manuel Torres Tortosa.**

F García, J Romeu, I Grau et al. A randomized study comparing triple versus double antiretroviral therapy or no treatment in HIV-1 infected patients in very early stage disease: the Spanish Earth-1 study. AIDS 1999; 13: 2377-2388.

Tratamiento antirretrovírico y riesgo de toxicidad hepática

Dos estudios de cohorte han investigado la incidencia de hepatitis tóxica en los pacientes con infección por el VIH que realizan tratamiento antirretrovírico (TAR) y los factores de riesgo para el desarrollo de la misma. El primero incluyó 1997 pacientes, 748 con regímenes que incluían inhibidores de la proteasa (IP) y 1249 con solo dos ITIAN. Para estos dos grupos terapéuticos, respectivamente, la incidencia de citolisis importante (ALT>200 U/l) fue: 8,5% y 5,7%, y la probabilidad de presentar ésta durante el primer año: 8% y 4,8% (p=0,01). En el análisis multivariado, la existencia previa de hipertransaminasemia y las coinfecciones por VHB y VHC se asociaron con un riesgo significativamente mayor de desarrollar citolisis en ambos grupos de pacientes. El segundo trabajo (2), que estudió a 211 pacientes con IP y a 87 con dos ITIAN, observó hepatotoxicidad importante (incrementos de AST/ALT de grados 3 ó 4) en 10,5% del conjunto de aquéllos. No hubo diferencias significativas entre los distintos tipos de TAR, excepto

DIRECTOR**Dr. Manuel Torres Tortosa**

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

COMITÉ DE REDACCIÓN**Dr. Jesús Caneto Quintero**

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Dr. José Miguel Cisneros Herreros

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. Juan de Dios Colmenero Castillo

Jefe de Sección. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

Dr. Juan Corzo Delgado

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.

Dr. Ángel Domínguez Castellano

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Macarena. Sevilla.

Dr. Fernando Lozano de León

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.

Dr. Rafael Luque Márquez

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. Manuel Márquez Solero

Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Dr. Ignacio Moreno Maqueda

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

Dr. Jerónimo Pachón Díaz

Jefe de Servicio. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. Juan Pasquau Liaño

Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Dr. Salvador Pérez Cortés

Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.

Dr. Antonio Rivero Román

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de la Macarena. Sevilla.

Dr. Ignacio Suárez Lozano

Médico Adjunto. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infanta Elena. Huelva.

para los que incluían ritonavir, cuya incidencia de citolisis fue del 30%. La infección crónica por VHC o VHB supuso un riesgo mayor de toxicidad solo en los pacientes no tratados con ritonavir (9,4% vs. 2,7%; RR, 3,7; 95% CI, 1,0-11,8). El uso de ritonavir y los incrementos de CD4 > 50/ml constituyeron los únicos factores independientes de riesgo en el análisis multivariado.

Comentario: Aunque la asociación de infección por VHC y hepatotoksi-

cidad durante el TAR no es infrecuente, la incidencia de ésta y su relación con los distintos regímenes terapéuticos no son bien conocidos. Estos dos estudios han revelado que tal incidencia es considerable, y que las coinfecciones por virus hepatotropos constituyen importantes factores favorecedores. Sugieren también que la reconstitución inmune no debe jugar un papel relevante, pues los regímenes sin IP se acompañan también de una notable incidencia de citolisis. De ellos se deduce la conveniencia de vigilar la posibilidad de hepatotoxicidad en los pacientes con infección crónica por VHC y/o VHB que comiencen TAR especialmente si éste incluye ritonavir. **Fernando Lozano de León.**

Savès M, Vandentorren S, Daurcourt V et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. AIDS 1999; 13: F115-F121.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000; 283: 74-80.

Replicación del VIH: tratamiento "on" y tratamiento "off"

Estos dos artículos abordan la dinámica de la replicación del VIH cuando la población viral ha sido modificada por el tratamiento antirretroviral. En el primero de ellos se estudian los patrones de resistencia genotípica en 25 pacientes homosexuales previamente tratados con múltiples regímenes de antirretrovirales. Se comparan los resultados obtenidos antes de suspender la terapia antirretroviral con los que presentan en las dos semanas siguientes (grupo A), entre las 2 semanas y dos meses (grupo B) y entre los dos y seis meses de la suspensión del tratamiento (grupo C). Se encuentra que mientras que en el grupo A hay una concordancia del 100% en los patrones de

mutaciones primarias respecto a los obtenidos antes de retirar el tratamiento, en el grupo B sólo persisten el 68% de las mismas y en el C el 15%. Los autores recomiendan que cuando se realicen pruebas de resistencia genotípica para guiar una terapia de rescate ante un fracaso terapéutico, se hagan antes de retirar el tratamiento o al menos en las dos primeras semanas tras su retirada. En el segundo trabajo se estudia la evolución de los patrones de resistencia genotípica para los análogos de nucleósidos en 14 pacientes con diferentes tratamientos antirretrovirales en los que éste se suspende o se sustituye por una combinación exclusivamente de inhibidores de proteasa. Se comprueba que en un período de entre dos semanas y dos meses la población viral es salvaje, con desaparición de las mutantes con resistencia genotípica a los análogos de nucleósidos. Este resultado es discordante con otros en los que las mutaciones asociadas a resistencia a zidovudina persisten mucho tiempo después de retirada.

Comentario: Para poder conseguir tratamientos de rescate eficaces tras un fracaso terapéutico no sólo va a ser necesario conocer la relación entre la presencia de genes de resistencia y la respuesta al tratamiento, sino que tendremos que conocer la dinámica de las cepas mutantes durante regímenes complejos de tratamiento, cuando cede la presión selectiva al ser retirados estos y al ser sustituidos por otros. **Ignacio Moreno Maqueda.**

Devereux H.L. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS 1999; 13: F123-F127.

Verhofstede C. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. AIDS 1999; 13: 2541-2546.

El difícil arte de cuando acertar

El estudio EuroSIDA es un trabajo prospectivo que recoge datos de

7331 pacientes infectados por el VIH, entre 1994 y 1999, pertenecientes a 18 países europeos y que pretende ser una imagen representativa de la epidemia del SIDA en Europa. En este estudio se compara el pronóstico de estos pacientes según pertenezcan a alguna de las tres zonas geográficas en que se ha dividido el continente: La zona Norte que incluye a Dinamarca, Irlanda, Finlandia, norte de Alemania, Holanda, Suiza e Inglaterra; la zona Central a Bélgica, Francia, sur de Alemania, Luxemburgo y Suiza y la zona Sur a Grecia, Israel, Italia, Portugal y España e intenta explicar las diferencias evolutivas en función del tratamiento antirretroviral recibido. Respecto a la población analizada existen diferencias demográficas entre las tres regiones: la región Sur presenta la mayor tasa de UDVP (40,2 %) y heterosexuales (26 %), su población es algo más joven, tienen una mayor proporción de mujeres y la menor proporción de casos de SIDA en el momento de la inclusión. La región Norte tiene la mayor proporción de homosexuales (62,5 %), su media de linfocitos CD4 es la más baja y tienen la mayor proporción de casos de SIDA. Los pacientes de la zona Central estaban siendo tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa (95,3 %) e inhibidores de la proteasa (69,9 %) más frecuentemente que los de la zona Sur (94,6 %) y (56,3 %) respectivamente y los de la zona Norte: (89,9 %) y (61,1 %) respectivamente. La mortalidad fue significativamente menor entre los pacientes de la zona Central respecto a los de las otras 2 zonas. En el análisis realizado, a pesar de que múltiples variables pueden influir en el pronóstico de los enfermos infectados por el VIH, sólo las diferencias en las pautas de los tratamientos empleadas parecen justificar las diferencias en el pronóstico. Concluyen que durante el periodo de estudio las tasas de mortalidad en Europa Central fueron significativamente menores que en el resto de Europa y parecen relacionadas con las diferentes políticas de tratamiento y disponibilidad de fármacos en las tres regiones. Estas diferencias se acentúan entre 1994 y 1997 coinci-

diendo con la generalización de las pautas con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa y posteriormente con la incorporación de los inhibidores de la proteasa a la práctica habitual que con pequeñas oscilaciones se hace en diferentes momentos según los países pero en general fue más precoz y generalizada en los países de la zona central. A partir de 1997 es posible no encontrar diferencias apreciables.

Comentario: El dilema es cuando acertar, las políticas de aprobación de fármacos siempre oscilan entre el abismo de una excesiva ligereza (talidomida en embarazadas) y el precipicio del exceso de burocracia. Las conclusiones de este trabajo son contundentes al afirmar que en las zonas donde se incorporaron antes los avances en el tratamiento antirretroviral el pronóstico global ha sido mejor. Siempre es posible aprender del pasado. **Jesus Canueto Quintero.**

Chiesi A, Mocroft A, Dally LG, Miller V, Katlama C, Ledergerber B, Pedersen C, Phillips AN, Arcieri R, Lundgren JD for the EuroSIDA Study Group. AIDS 1999; 13:2281-2288

Carga viral y Linfocitos CD4, dos marcadores y un destino

En este estudio se analiza la respuesta clínica, virológica e inmunológica de una cohorte de 77 pacientes con SIDA que recibieron terapia antirretroviral combinada conteniendo indinavir o ritonavir. Sus cifras de linfocitos CD4 fueron al comienzo menores de $50/\text{mm}^3$ y la media de sus cargas virales de $4,9 \log \text{ HIV RNA copias/ml}$, todos habían recibido previamente inhibidores de la transcriptasa inversa pero no inhibidores de la proteasa (IP). Tras 24 meses de tratamiento los 77 pacientes fueron divididos en tres grupos según respuesta: Grupo I (29 pacientes) con respuesta inmunitaria y virológica, incrementaron sus cifras de $\text{CD4} > 50/\text{mm}^3$ y disminuyeron los niveles de $\text{RNA VIH} > 1 \log$. Grupo 2 (32 pacientes) con buena respuesta inmunitaria pero ausencia de respuesta viro-

lógica, incrementaron sus cifras de $\text{CD4} > 50 \text{ mm}^3$ pero no modificaron sus cifras de $\text{RNA plasmático VIH}$. Grupo III (10 pacientes) con ausencia de respuesta inmunitaria y virológica. Seis enfermos de este último grupo fallecieron durante el seguimiento. El 60,6 % de los pacientes tratados con ritonavir y el 36,3 % de los tratados con indinavir tuvieron que modificar su pauta de IP por fallo del tratamiento, mal cumplimiento, intolerancia o toxicidad. El 46 % de los pacientes presentaron lipodistrofia y el 60,6 % hiperlipemia. Los pacientes de los grupos II tuvieron parecida respuesta inmunitaria que los del grupo I incluyendo incrementos equivalentes en las cifras de linfocitos CD4, y una evolución comparable durante los 24 meses de seguimiento a pesar de no haberse conseguido una supresión sostenida de la carga viral. El grado de inmunodepresión, el factor de riesgo para la adquisición del VIH, el uso de 2 antirretrovirales en lugar de 3 y el cambio de IP fueron factores independientes relacionados con el fallo virológico.

Comentario: La conclusiones que se extraen de este artículo son por una parte la eficacia del HAART y por otra que puede haber beneficio clínico e inmunológico a pesar de no haberse conseguido más que una reducción parcial de la carga viral esto acentúa el valor de la cuantificación de la cifra de linf CD4 como marcador evolutivo un tanto denotado últimamente por el auge de la carga viral. Este artículo dio pie a un editorial en la propia revista. **Jesús Canueto Quintero.**

Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E et al. Clinical and Immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of Highly Active Antirretroviral Therapy. Clin Infect Dis 1999; 29: 1423-1430.

MB Goetz. Editorial Response: Discordance between virologic, immunologic, and clinical outcome of therapy with Protease Inhibitor among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Clin Infect Dis 1999; 29: 1431-1434.

Infección por el VIH, me-

ningitis criptocócica y presión intracraneal

En este estudio se pretende caracterizar mejor la relación existente entre la presión intracraneal (PI) y el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH y meningitis criptocócica. Los datos se recogieron retrospectivamente a partir de un estudio comparativo de anfotericina B con o sin fluocitosina. Se excluyeron del estudio los pacientes cuya situación neurológica en la valoración inicial fuese de estado de coma. De los 381 pacientes incluidos en el ensayo clínico, se incluyen en el presente los 221 en los que se midió la PI en la punción lumbar inicial realizada con fines diagnósticos. No hubo diferencias en cuanto al estadio de la infección por VIH ni en cuanto al pronóstico entre los pacientes con medición inicial de la PI y los que no la tenían, si bien se comprobó en la punción lumbar repetida a las dos semanas de tratamiento que los niveles de antígeno criptocócico en líquido cefalorraquídeo (LCR) fué superior en los primeros. Por ello se considera que el estudio no tiene sesgos de selección significativos. Los pacientes con mayor PI inicial tuvieron mayor frecuencia de papiledema, pérdida de audición, cefalea, meningismo, y reflejos osteotendinosos patológicos así como mayor nivel de "carga fúngica" en LCR medidas por la positividad de la tinta china y antígeno criptocócico. Si embargo la fiebre y los datos de inflamación en LCR no se correlacionaron con la PI. Se encontró asociación significativa entre la mortalidad en la primera semana y los niveles de PI superiores (mayor o igual a 350 mm de agua). En 161 pacientes se dispuso de una segunda medida de PI a las dos semanas de tratamiento. El porcentaje de respuesta clínica fué inferior entre aquéllos en los que la PI se había incrementado en esta segunda medición, sin que se encontraran diferencias en cuanto a respuesta microbiológica definida como negativización del cultivo en LCR. Hubo una diferencia significativa entre el índice de mini-mental de los pacientes fallecidos res-

pecto al de la población general. **Comentario:** Sin duda los cambios en la PI tienen gran importancia en el pronóstico de la meningitis criptocócica en pacientes con infección por el VIH. En este trabajo se perfila un indicador importante de mortalidad precoz: la PI igual o superior a 350 mm de agua en la punción inicial. También tiene gran importancia la PI en la punción lumbar a los 14 días de tratamiento como predictor de la respuesta clínica. El índice mini-mental parece ser un marcador general de mortalidad de valor en pacientes no comatosos. Parece lógico llevar a cabo intervenciones para disminuir la PI en los pacientes que se presentan con niveles más altos, así como en aquéllos que muestran ascenso de la misma durante el seguimiento. Cómo se debe actuar para conseguir esos dos objetivos de modo que modifiquemos el pronóstico del paciente deben ser objetivo de estudio. **Ignacio Moreno Maqueda, Graybill JR, Sobel J, Saag M et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and Cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2000; 30: 47-54.**

Fracaso virológico, nuevas aportaciones

En estos dos artículos y el editorial inciden en el conocimiento del fracaso virológico de pacientes que participan en dos grandes ensayos clínicos Trilège y ACTG 343 diseñados para responder si en pacientes naïves, tras un periodo de inducción (AZT-3TC-IDV, 3-6 meses) y respuesta virológica, se puede mantener con un tratamiento de mantenimiento de menor potencia y mayor simplicidad (AZT-3TC/AZT-IDV/IDV/continuar con triple terapia). Se les realizan determinaciones de resistencias (genotípicas/fenotípicas), determinación de niveles de IDV, estudio de adherencia, con grupos controles. Trilège: El fracaso terapéutico se relaciona más con la baja adherencia (niveles de IDV bajos) y/o baja potencia antiretroviral (niveles de IDV igual a los controles) que

con la selección de mutantes resistentes; la mutación M184V esta presente en casi todos los pacientes tratados con 3TC. Durante el periodo de inducción hay una buena adherencia, disminuyendo esta en el periodo de mantenimiento afectando solo a AZT e IDV. ACTG 343: los pacientes que fracasan en el periodo de inducción casi todos (14/17) tienen la mutación M184V y niveles intermitentemente bajos de IDV; los pacientes en monoterapia (IDV) de mantenimiento y fracasan no presentan disminución de sensibilidad ni mutaciones asociadas a resistencia al IDV y en los que reinician terapia triple tras 8 semanas de fracaso vuelven a responder. **Comentario:** Estos dos estudios creo que aportan un mayor conocimiento al complicado mundo del fracaso terapéutico: 1º Un esquema terapéutico que ha demostrado efectividad y fracasa, la primera opción es una pérdida de adherencia, seguida de resistencia a componentes con baja barrera genética a mutaciones de resistencia. 2º Cuando tras un primer tratamiento efectivo cambiamos a otro esquema más simple y este fracasa, la falta de potencia es lo más probable. 3º Los esquemas complejos son difíciles de mantener en el tiempo. 4º El desarrollo de resistencias a AZT e IDV no es tan rápido. **Manuel Márquez Solero, Trilège Study Team, et al. Mechanisms of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients From a Trial of Induction-Maintenance Therapy. JAMA, 2000, 283:205-211.** **Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ et al. Drug Susceptibility in HIV Infection After Viral Rebound in Patients Receiving Indinavir-Containing Regimens. JAMA, 2000, 283:229-234.** **Markowitz M. Resistance, Fitness, Adherence, and Potency. Mapping the Paths to Virologic Failure. JAMA, 2000, 283:250-251**

Programas para la detección precoz del cáncer de cervix: una medida imprescindible en mujeres con infección por el VIH

El propósito de este trabajo fue conocer la incidencia de lesiones precancerosas del cuello uterino en mujeres con infección por el VIH, así como determinar los principales factores de riesgo para la aparición de aquéllas. Desde 1991 a 1996 se estudió una cohorte compuesta de 328 mujeres infectadas por el VIH y de otras 325, de características socio-demográficas similares, que no estaban infectadas por este virus. Al comenzar el estudio, ninguna mujer de ambos grupos presentó lesiones escamosas intraepiteliales cervicales en el examen colposcópico o en la tinción de Papanicolaou. Durante el periodo de seguimiento (media: 30 meses), el 20% de las mujeres con infección por el VIH y el 5% de las VIH negativas desarrolló lesiones precancerosas de cervix, diferencia que tuvo una fuerte significación estadística. Mediante un análisis multivariado se constató que los factores relacionados con el desarrollo de lesiones precancerosas fueron: edad inferior a 37 años, infección por el VIH, y detección de ADN de papilomavirus humano. Con respecto a este último factor, la asociación fue más potente si la detección de ADN era persistente y si el papilomavirus era de los tipos 16 ó 18.

Comentario: Según este estudio, las lesiones precancerosas de cervix son cuatro veces más frecuentes entre las mujeres VIH positivas, una de cada cinco de las cuales las desarrolla en un periodo de tres años. Dado que este trabajo se realizó cuando aún no se disponía de tratamientos antirretrovíricos eficaces, es posible que, puesto que ahora con ellos la supervivencia de las mujeres con infección por el VIH es mucho mayor, la incidencia de lesiones precancerosas cervicales también haya aumentado. Estos resultados apoyan la necesidad de realizar en estas mujeres programas de detección precoz del carcinoma de cervix, lo que implica que los médicos encargados del control de su infección VIH deben solicitar periódicamente que les hagan un reconocimiento ginecológico a tal efecto. **Fernando Lozano de León.** *Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush*

TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA 2000; 283: 1031-1037.

Pautas cortas de profilaxis antituberculosa en infectados por el VIH

En este estudio realizado en EEUU, México, Haití y Brasil entre septiembre de 1991 y mayo de 1996 con seguimiento hasta octubre de 1997 se comparan 2 pautas de profilaxis antituberculosa en pacientes infectados por el VIH, la clásica con isoniacida 300 mg al día más piridoxina durante 12 meses (n=792) y una corta de 2 meses con rifampicina 600 mg al día asociada a pirazinamida 20 mg/kg/día (n=791). Aquellos pacientes infectados por el VIH con test de tuberculina > de 5 mm en los que previamente se había descartado una tuberculosis activa y por tanto requerían profilaxis, fueron randomizados a una de las dos pautas. El 80 % de los pacientes que tomaron rifampicina + pirazinamida completaron la pauta, el 2,4 % padecieron una tuberculosis durante el seguimiento y hubo que suspender el tratamiento por efectos secundarios en el 10 % de los casos. De los que fueron randomizados a la pauta de isoniacida durante 12 meses, finalizaron el tratamiento el 69 %, tuvieron una tuberculosis durante el seguimiento el 3,3 % y hubo que suspender la profilaxis por efectos adversos en el 6 % de los casos. Los autores concluyen que el régimen de 2 meses con rifampicina mas pirazinamida es similar en cuanto a seguridad y eficacia que la pauta clásica de 12 meses de isoniacida para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Ninguna de las 2 pautas parece inducir resistencias.

Comentario: La pauta clásica de profilaxis antituberculosa con 12 meses de isoniacida presenta múltiples problemas de cumplimiento fundamentalmente por la dificultad de conseguir un grado suficiente elevado de motivación teniendo en cuenta la ausencia de sensación de enfermedad. De ahí el interés ad-

quirido en los últimos años por las pautas cortas de profilaxis antituberculosa que mejoran el cumplimiento como se ha demostrado en pacientes no infectados por el VIH y que progresivamente sería conveniente implantar en los pacientes infectados por el VIH. Los problemas que se plantean son tres fundamentalmente: Primero el elevado número de comprimidos a tomar al día por lo que seguiría sin ser una pauta cómoda. Segundo la dificultad de combinar la rifampicina con los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos, base fundamental de la actual terapia antirretroviral. De los primeros sólo el ritonavir parece poder combinarse con seguridad con la rifampicina. ¿Sería la pauta igual si se emplea rifabutina en vez de rifampicina? Y por último la escasa experiencia en pautas intermitentes de dos o tres veces por semana.. **Jesús Canueto Quintero.**

Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al Rifampin and Pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An International randomized trial. JAMA 2000;283: 1445-1451.

"El jardín de los senderos que se bifurcan": La creciente complejidad del tratamiento antirretrovírico

Se trata de un muy completo análisis inmunológico de 22 pacientes bien controlados con un tratamiento antirretrovírico estable. Entre otras cosas, se estudió la respuesta proliferativa de los linfocitos CD4+ frente al VIH –que habitualmente se ha considerado prácticamente inexistente tanto en los pacientes no tratados como en los tratados, en contraposición con la respuesta frente a otros múltiples antígenos que típicamente aparece tras el inicio del tratamiento-, atendiendo a las diferencias existentes entre los que nunca habían abandonado el tratamiento (n=11) (grupo A) y los que lo habían interrumpido previamente durante uno ó más periodos de entre 1 y 16 semanas (n=11) (grupo B). Comprobaron que esta respuesta

estaba presente en 9 de los 11 pacientes del grupo B, frente a sólo 2 de los 11 del grupo A, con una diferencia cuantitativa muy significativa entre los 2 grupos. Esa diferencia no existía frente a otros antígenos, ni en la respuesta citotóxica de los linfocitos CD8+ y no pudo explicarse por otros parámetros analizados (duración del tratamiento, tiempo desde la última interrupción, nivel actual o nadir de CD4, etc.). Las principales conclusiones fueron que los linfocitos CD4+ de los pacientes VIH+, independientemente de su situación basal, podrían ser capaces de generar una buena respuesta específica frente al VIH -algo que se ha venido dudando hasta ahora-, y que esta respuesta podría estimularse con interrupciones temporales del tratamiento -que hipotéticamente condicionarían una reexposición del VIH al sistema inmune.

Comentario: Sabemos que el tratamiento antirretrovírico es insuficiente para erradicar al VIH, y que necesitamos algún tipo de inmunostimulación para conseguirlo. Por eso, después de la obsesión por garantizar un cumplimiento perfecto del tratamiento, ahora las noticias sobre la posible eficacia de las "interrupciones programadas" del tratamiento se extienden con rapidez, en la idea de que la reexposición del sistema inmune al VIH podría ser una forma de "autovacunación"...se trata de una heterodoxia terapéutica de la que queda casi todo por conocer -¿cuánta será la interrupción necesaria y hasta dónde llevarla sin peligro?-, pero que al menos nos podría permitir gestionar con menor crispación y mayor interés las interrupciones terapéuticas de nuestros pacientes. **Juan Pasquau Liaño.** *Haslett PAJ, Nixon DF, Shen Z et al. Strong human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. J Infect Dis, 2000. 181: 1264-72.*

La mitocondria asesina o por qué preferimos combatir a las bacterias que a

un montón de mitocondrias enloquecidas

Este estudio realizado en Australia parte de la observación de que pacientes infectados por el VIH que sólo han recibido tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI) presentan un síndrome parecido a la lipodistrofia por inhibidores de la proteasa (IP) pero frecuentemente asociado a disfunción hepática y acidosis láctica y que parece relacionarse con la toxicidad mitocondrial inducida por los NRTI. Sus objetivos fueron: 1.- En pacientes tratados exclusivamente con NRTI determinar la relación entre síndrome de lipodistrofia y acidosis láctica. 2.- Describir los hallazgos clínicos y metabólicos de este nuevo síndrome. 3.- Conocer los factores de riesgo que influyen en su presentación y definir sus rasgos diferenciales con el síndrome de lipodistrofia por IP. 4.- En los pacientes que toman terapia combinada (NRTI + IP) determinar que parte del síndrome de lipodistrofia es producido por los NRTI. Para ello diseñaron un estudio caso-control donde el grupo de casos estaba constituido por 14 pacientes diagnosticados entre mayo de 1998 y enero de 1999, con lipoatrofia evidente, en tratamiento con NRTI pero que nunca habían tomado IP. Los controles incluían: pacientes "naïve" sin síndrome de lipodistrofia (n=32), pacientes en tratamiento con NRTI sin lipodistrofia (n=28), pacientes tratados con NRTI + IP sin lipodistrofia (n=44) y pacientes tratados con NRTI + IP con lipodistrofia (n=102). Tras analizar los resultados concluyen que el síndrome de lipodistrofia por NRTI (LD - NRTI) estaría definido por un cuadro parcialmente reversible de comienzo subagudo de náuseas, vómitos, lipoatrofia periférica, distensión abdominal y elevación de los niveles de lactato. Su etiología es desconocida pero parece relacionarse con el síndrome de disfunción mitocondrial producida por NRTI. En comparación con el síndrome de lipodistrofia por IP, el producido por NRTI presenta un

comienzo más agudo, mayor pérdida de peso, mayores niveles de lactato y ALT y menores cifras de albúmina, colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina. Ambos presentaron elevaciones similares del péptido-C. Este nuevo síndrome también puede observarse en pacientes con tratamientos combinados NRTI + IP. Con el cese del tratamiento con NRTI la acidosis láctica, los trastornos metabólicos y la sintomatología mejoraron en la mayoría de los pacientes pero en un periodo prolongado de tiempo (se normalizaron los niveles de ácido láctico en una media de 3 meses). Los autores sugieren la monitorización de los niveles de ácido láctico en pacientes en tratamiento con NRTI especialmente si desarrollan lipoatrofia, pérdida de peso o insuficiencia hepática.

Comentario: Las complicaciones a largo plazo del tratamiento AR están aun por determinar. El síndrome de lipodistrofia con sus variantes según sea producido por IP o por NRTI es una muestra tangible de ello. La infección por el VIH está cambiando, cada vez hay medicamentos más eficaces y por tanto, menos infecciones oportunistas. En cambio hay más efectos adversos en relación con la medicación, más interacciones, en definitiva, más yatrogenia. Los médicos que nos dedicamos al tratamiento del VIH cada vez somos menos infectólogos y más "efectosecundariólogos" si no, basta oír de qué se quejan los enfermos. **Jesús Canueto Quintero.** *Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000; 14: 25-32.*

Transmisión heterosexual de la infección VIH

Este estudio se circunscribe a 415 parejas, VIH discordantes, que participan en un amplio ensayo (15.127 personas) prospectivo y randomizado de prevención de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y SI-

DA en una comunidad de Uganda. En este ensayo la única intervención es de conducta y no farmacológica; se realizan revisiones cada 10 meses y un seguimiento medio de 22.5 meses. Resultados: El sexo del caso índice: varón 55 % y hembra 45 %. Durante el seguimiento seroconvierten 90 individuos (22 %) con una tasa media de incidencia de 11,8 por 100 personas año, sin diferencias en cuanto a sexo (12 v/11.6 h por 100 personas años); la circuncisión masculina transmite menos y se infecta menos que los no la tienen; la historia de flujo genital, disuria y SIDA del caso índice se asocia a mayor riesgo de transmisión. Carga viral: 12 % de los infectados tienen menos de 400 copias/ml; existen diferencias significativas entre varones y hembras en cuanto al nivel de carga viral; la transmisión tanto varon-hembra como hembra-varon se correlaciona con el nivel de carga viral, máxima con CV>50000 copias/ml (23 por 100 personas año) y mínimo inferior a 1500 copias/ml. **Comentario:** Este estudio es el primero que identifica el nivel de carga viral como el principal factor de riesgo en la transmisión heterosexual. Si bien no es el objetivo de este estudio podemos deducir que al igual que el control virológico disminuye la morbi-mortalidad y la transmisión vertical, también debe disminuir la transmisión heterosexual. Confirma anteriores hallazgos de que los niveles de carga viral en mujeres son inferiores a la de los varones. Demuestra que la eficacia de transmisión es similar entre los sexos y que los únicos factores locales relacionados son la circuncisión masculina y la historia de flujo y disuria. **Manuel Márquez Solero.**

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. N Engl J Med 2000; 342: 921-929.

Gestación en mujeres con infección por el VIH: una neta indicación para las pruebas de resistencia a los antirretrovíricos

Un estudio de cohorte prospectivo ha evaluado la importancia de las resistencias genotípicas frente a la zidovudina (ZDV) en la transmisión vertical del VIH. Se incluyeron en él a 130 mujeres infectadas por el VIH embarazadas, que habían sido tratadas con ZDV durante la gestación, todas las cuales formaban parte de la cohorte Women and Infants Transmission Study, reclutada entre 1989 y 1994 en diversas ciudades de EEUU y en Puerto Rico. Seis semanas antes del parto se les realizó un cultivo del VIH, en cuyos aislamientos se efectuó un análisis genotípico de la transcriptasa inversa, mediante secuenciación. Estas mujeres tenían una media de linfocitos CD4+ de 315/mL, y una carga vírica media de 24.800 copias/mL. El 32% de ellas habían sido tratadas con ZDV anteriormente a su embarazo y el 24% tenían virus con mutaciones que confieren resistencia a este fármaco. La presencia de tales mutaciones se relacionó con la terapia previa con ZDV. Se produjo transmisión del VIH en 20% del total, pero ésta fue más frecuente (24,4%) entre las pacientes con VIH mutantes que en las infectadas por virus wild-type (18,8%). Un análisis de regresión logística reveló que el principal determinante de la transmisión perinatal fue la presencia de cualquier mutación de resistencia frente a la ZDV, pues ello confería un riesgo más de cinco veces mayor de que ocurriera aquélla, riesgo muy superior al asociado con la duración de la rotura de membranas y con el número de linfocitos totales, que también resultaron ser factores significativos.

Comentario: Este estudio confirma que la resistencia frente a la ZDV favorece la transmisión vertical del VIH en mujeres tratadas con este fármaco, y apoya las recomendaciones recientemente emitidas por diversos organismos (Plan Nacional del Sida, International AIDS Society, etc.) respecto a la realización de pruebas genotípicas de resistencia frente a los antirretrovíricos en las mujeres VIH+ gestantes con y sin tratamiento previo, pues, incluso en este último caso, pueden

ser portadoras de cepas con resistencia primaria. **Fernando Lozano de León.**

Welles SL, Pitt J, Colgrove R et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study. AIDS 2000; 14:263-271.

El aciclovir como terapia preventiva de los linfomas no-Hodgkin en los pacientes con SIDA

Este estudio partió de la hipótesis de que el aciclovir y otros antivirales como el foscarnet o el ganciclovir podrían jugar un papel en la prevención de los linfomas no-hodgkin (LNH) en los pacientes infectados por el VIH y esto se basaba en la relación encontrada previamente entre LNH e infección por el virus de Epstein-Barr (EB). Para ello fue diseñado un estudio caso-control que comparaba 29 pacientes con SIDA y LNH con 58 pacientes con SIDA sin LNH y analizaron dentro de cada grupo, qué número de pacientes habían recibido previamente tratamiento con aciclovir a dosis superiores a 800 mg al día durante más de un año. También realizaron un estudio retrospectivo de una cohorte de 304 enfermos con SIDA de más de 2 años de evolución que fue dividida en tres brazos, según que hubieran tomado altas dosis de aciclovir, ganciclovir o foscarnet durante más de un año (n=88). Dosis bajas o intermitentes de aciclovir, ganciclovir o foscarnet durante menos de un año (n=97), y por último, que nunca hubieran sido tratados con aciclovir, foscarnet o ganciclovir (n=119). En este estudio retrospectivo se comparó la frecuencia de aparición de LNH en cada uno de estos brazos. Los resultados del estudio caso-control confirmaron que en el grupo de pacientes con LNH había una menor proporción de enfermos que habían recibido previamente tratamiento con aciclovir u otro fármaco similar a altas dosis, 6,9 % frente al 46,6 % en el grupo control (p=0,0001). En el estudio de cohorte también fue evi-

dente una menor proporción de LNH en el grupo tratado con altas dosis de aciclovir (6,8 %) frente a los que sólo tomaron dosis bajas o intermitentes (15,5 %) o los que nunca recibieron tratamiento con aciclovir o similar (25,2 %). Concluyen que la administración de aciclovir u otros agentes con actividad frente al virus de EB puede prevenir el LNH en pacientes con SIDA pero es necesario confirmar estos datos con un ensayo clínico diseñado para este fin. Este estudio dio lugar a un editorial en la misma revista que destacaba la importancia del hallazgo pero aconsejaba cautela en la interpretación de los resultados debido a la escasa cuantía de la muestra y animaba a la realización de estudios con mayor casuística en esta línea.

Comentario: La posibilidad de prevenir los LNH en los pacientes infectados por el VIH es una idea tremendamente atractiva ya que hoy día constituye una de las causas más frecuentes de mortalidad en los enfermos con SIDA y su incidencia, a diferencia de otras patologías relacionadas con el VIH, no se ha visto claramente disminuida por la terapia antirretroviral. Además, este artículo abre muchas posibilidades e interrogantes: ¿podrán tener algún papel los fármacos antivirales no sólo en la prevención, como se sugiere en este artículo, sino también en el tratamiento de los LNH en los pacientes infectados por el VIH?. **Jesús Canueto Quintero.**

Ignatius W. Fong, Jonathan Ho, Carvin Toy et al. Value of Long-Term Administration of Acyclovir and Similar Agents for Protecting Against AIDS-Related Lymphoma: Case-Control and Historical Cohort Studies. Clin Infect Dis 2000; 30: 757-761.

Charles S. Rabkin. Editorial Response: The Need for Investigations of Prophylactic Regimens to Prevent AIDS-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. Clin Infect Dis 2000; 30: 762-763.

Interleukinas y tratamiento antirretroviral, mejor juntos

El propósito de este estudio es determinar si la asociación de un inmunomodulador como es la Interleukina 2 (IL-2) a los esquemas actuales de tratamiento antirretroviral consigue mejorar sus efectos beneficiosos sin aumentar los adversos.

Para ello realizaron un estudio randomizado con 82 adultos infectados por el VIH con cifras de linfocitos CD4 basales entre 200 y 500/mm³, carga viral plasmática del VIH < 10.000 copias/ml y ausencia de infecciones oportunistas previas criterio de SIDA. Completaron el estudio 78 pacientes. Aleatoriamente 39 pacientes recibieron terapia antirretroviral asociada a IL-2 y 43 tratamiento antirretroviral exclusivamente. La IL-2 se aplicó en 6 ciclos, en cada ciclo la dosis administrada fue de 7,5 mIU por vía subcutánea cada 12 hs durante 5 días repitiendo los ciclos cada 8 semanas. El incremento en las cifras de linfocitos CD4 al año de seguimiento fue del 112 % en el grupo de IL-2 y del 18 % en el grupo control. El 67 % de los pacientes del grupo con IL-2 alcanzaron cifras de carga viral del VIH < 50 cop/ml mientras que sólo el 36 % del grupo control. Utilizando un método ultrasensible se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de la carga viral del VIH en el grupo con IL-2.

Los pacientes del grupo de la IL-2 presentaron más efectos secundarios que los del grupo control, los más comunes fueron: síntomas constitucionales, fiebre, fatiga y mialgias. El 54 % de los enfermos de ese grupo tuvieron efectos secundarios grado 3, y tres de grado 4. En la mayoría de los casos estos efectos indeseables se resolvieron usando acetaminofén, ibuprofén o discontinuando alguna de las dosis. Los autores concluyen que la administración intermitente de IL-2 en pacientes que reciben pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia incrementa las cifras de linfocitos CD4 y reduce la carga viral del VIH más que si se emplea la terapia antirretroviral exclusivamente.

Comentario: Sin duda es alentador que se amplíe el abanico de opcio-

nes terapéuticas sobre el VIH actuando sobre otras dianas aparte de la inhibición directa del mecanismo de reproducción del virus. En teoría la IL-2 no inhibe la replicación viral y no hay constancia (aunque es lícito pensar que debería ser así) de que aumente la supervivencia. En cambio, al tratarse de una sustancia producida por nuestro propio organismo y que no actúa directamente sobre el virus aleja el fantasma de las resistencias. **Jesús Canueto Quintero.**

Davey RT, Murphy RL, Graziano FM et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antirretroviral therapy. JAMA 2000, 284: 183-189.

Diagnóstico de la disfunción mitocondrial por análogos de nucleósidos: un salto de la química a la clínica

El recientemente descrito síndrome de acidosis láctica, esteatosis hepática y lipoatrofia es un extremo del espectro clínico que se produce por inhibición de la DNA polimerasa gamma mitocondrial por fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Este artículo aporta nuevos datos al describir en diez pacientes con infección por el VIH y en tratamiento con estos fármacos, la presencia de hiperlactacidemia (en rango entre 2.9 y 6.2 mmol/L) asociada a síntomas digestivos y elevación de transaminasas. Si de acuerdo con lo que se sugiere en la Editorial que acompaña al artículo se define hiperlactacidemia grave como aquella en la que los valores de lactato sérico son superiores o iguales a 5 mmol/L y se considera que ésta se acompaña de acidosis láctica cuando el bicarbonato sérico es inferior a 20 mmol/L, sólo dos de los pacientes presentaban ésta última y en grado leve. Los síntomas abdominales más frecuentes fueron náuseas y dolor y distensión abdominal. Curiosamente uno de los pacientes asintomáticos fué el que mayor nivel de lactato en sangre presentó

entre los diez descritos (6.2 mmol/L). En siete de los diez no existía hepatopatía previa. La mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso (no se alude a más datos en relación con la distribución de la grasa corporal). La duración media del tratamiento antirretroviral fue de diez meses pero el rango fue bastante amplio (4-20 meses). En todos ellos la retirada del tratamiento se siguió de normalización de los niveles de lactato, no falleciendo ninguno. Todos estaban en tratamiento con stavudina. A seis se les realizó biopsia hepática encontrándose diversos grados de esteatosis micro y macrovesicular. La incidencia de este cuadro en pacientes en tratamiento con análogos de nucleósidos en este trabajo es de 20.9 casos por 1000 personas-año.

Comentario: Se comienza a delinear el espectro clínico de la disfunción mitocondrial secundaria a análogos de nucleósidos en la que la aparición de acidosis láctica es la "punta del iceberg". Son muchas las preguntas pendientes de respuesta y las más importantes son las que permitan un uso seguro de estos fármacos. Estos diez pacientes son el resultado de que el conocimiento del síndrome de acidosis láctica (con una elevadísima mortalidad) nos obliga inmediatamente a pasar a actuar con un alto índice de sospecha clínica con la intención de llegar a un diagnóstico en fases más precoces permitiendo conseguir un mejor pronóstico. No deja de ser curioso que esta sospecha clínica se fundamente en síntomas que en principio deberían ser considerados con escasa especificidad en el paciente con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral, como son los síntomas abdominales descritos o la elevación de transaminasas. Más llamativo aún es la presencia de pacientes asintomáticos así como de una mayoría sin hepatopatía previa. No obstante, la opinión general y de los autores del artículo la determinación rutinaria de ácido láctico en los pacientes en tratamiento con análogos de nucleósidos no parece ser la vía más correcta de abordaje de este problema. Actualmente desconocemos qué características de los pacientes permitirían

identificar grupos con mayor riesgo para la aparición de disfunción mitocondrial. Tampoco conocemos cómo es la evolución desde la hiperlactacidemia asintomática o sintomática hasta la acidosis láctica ni si puede ser evitada mediante la administración de ciertos fármacos (riboflavina, coenzima-Q, L-carnitina). Entre tanto, la actitud más adecuada es mantener un alto índice de sospecha clínica en base a unos síntomas cuyo valor predictivo de hiperlactacidemia todavía desconocemos. **Ignacio Moreno Maqueda.**

J. Tyler Lonergan et al. Hyperlactatemia and Hepatic Abnormalities in 10 Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Receiving Nucleoside Analogue Combination Regimens. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 162-166.

Editorial Response: Clin. Infect. Dis. 2000;31: 167-169.

Eficacia de la terapia antirretroviral; Nueva información que nace muerta

Tener herramientas e información que permita predecir las posibilidades de respuesta a un tratamiento es una perpetua aspiración clínica. La información respecto a las posibilidades de respuesta inicial a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), y de los factores implicados en un posible fracaso ulterior de la misma, es escasa. En este artículo los autores pretenden extraer información sensible en este sentido de un segmento de la Cohorte EuroSida. Para ello analizan la respuesta de 1469 pacientes que iniciaron TARGA, del total de los 7331 pacientes incluidos en dicha cohorte. El criterio de inclusión solo exigía que el paciente recibiera un PI o un NNRTI, junto a cualquiera otros dos fármacos antirretrovirales. El éxito virológico se cifró en < 500 copias/ml, y todos los pacientes que lograron este objetivo fueron seguidos para valorar los factores implicados en el fracaso, definido éste, como un reascenso por encima de 1000 cop/ml. El

análisis de la respuesta se hizo por intención de tratar. Basalmente, todos los grupos de riesgo estaban bien representados porcentualmente, 79% no tenían criterios de SIDA, CD4 230/mm³, y una carga viral media de 20.659 copias/ml. Solo el 17% de los casos incluidos eran naives. El 80% de los tratados por primera vez con TARGA lograron niveles < 500 copias/ml, en un tiempo medio de 4 meses. Alcanzar dicho objetivo se relacionó de forma independiente con una menor carga viral inicial y recibir 3 o más fármacos antirretrovirales nuevos, e inversamente con ser tratados con saquinavir como único PI. Tras el éxito terapéutico inicial, 35.9% de los pacientes experimentaron fracaso terapéutico (24% a los 6 meses). La media de tiempo en recaer fue de 19 meses. En el análisis multivariante, dicho fracaso virológico se relacionó de forma significativa con no ser naive, con edades más jóvenes, y con haber sido tratado con SQV previamente. Se relacionaron marginalmente con el fracaso, aunque sin alcanzar significación estadística, el diagnóstico previo de SIDA, menores cifras de CD4, los niveles de carga viral inicial y el tiempo en alcanzar un nivel < 500cop/ml.

Comentario: El trabajo hace un encomiable esfuerzo en aportar nueva información sobre los tópicos fijados, logrando tan solo confirmar algunos aspectos ya conocidos, lo cual no es poco, sobre todo si se tiene en cuenta que la amplitud de la muestra y su composición otorgan una notable validez externa a sus resultados. Las limitaciones propias de realizar un trabajo no previsto en los objetivos iniciales del seguimiento de la cohorte global, y los propios sesgos sistemáticos asumidos al diseñar el trabajo impiden alcanzar metas más relevantes clínicamente. **Juan de Dios Colmenero Castillo.**

Paredes R, Mocroft A, Kirk O et al for EuroSida Study Group. Arch Intern Med 2000;160:1123-1132

La tuberculosis en la era de la reconstitución inmune: ¿esperanzas funda-

das?

¿Podemos esperar del tratamiento antirretroviral (TAR) que disminuya la incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con infección por el VIH? Tras la colaboración entre 28 hospitales y la inclusión inicial de 2160 pacientes con infección por el VIH, quedan aptos para el seguimiento 1360 pacientes (duración media del seguimiento 104 semanas, completan el mismo 997 pacientes). Es un estudio observacional y prospectivo para valorar qué factores se asocian a la aparición de TBC activa en pacientes con infección por el VIH. La cohorte se componía de pacientes sin antecedentes de TBC activa en los dos años previos. Se excluyeron los que la presentaran hasta cuatro semanas tras la inclusión, los que fallecieron en esas cuatro semanas, los que hubieran tomado previamente isoniazida durante seis o más meses o los que estuvieran tomando tuberculostáticos en el momento de la inclusión. Se recogieron diferentes datos epidemiológicos, clínicos y analíticos. Se asoció con la aparición de TBC activa: un bajo recuento de linfocitos CD4+, la positividad en el test de Mantoux y el no haber recibido tratamiento antirretroviral o haberlo recibido con sólo un fármaco. Ajustado por las restantes covariables, el riesgo de TBC activa se reduce por seis en los pacientes con TAR con dos fármacos y por diez en los que tomaron TAR con tres fármacos. El estudio encontró una limitación importante por una baja incidencia de TBC activa durante el período de seguimiento, (0.79 personas-año, 18 casos).

Comentario: Llegamos en este trabajo a una respuesta afirmativa de la pregunta inicial, que debemos tomar con cautela como se explica en la discusión del propio trabajo. Pero ¿por qué habríamos de esperar que el TAR redujera la incidencia de tuberculosis activa? Si bien la respuesta a esta pregunta en el caso de otras infecciones parece más obvia, en el caso de la tuberculosis no lo es tanto. En los últimos años se ha venido considerando que la reinfección es causa de tuberculosis activa en los pacientes con infec-

ción por el VIH en una proporción de casos superior a lo que inicialmente se estimaba. No sería descabellado esperar que en los pacientes que mejorasen inmunológicamente, las formas de tuberculosis debidas a reactivación disminuyeran, pero una disminución en las formas debidas a reinfección tendría que ocurrir como consecuencia de un descenso en el grado de exposición de los pacientes a *Mycobacterium tuberculosis*. Ello podría explicarse en el grupo de pacientes adictos a drogas por vía parenteral, dado que una adecuada adherencia al TAR está íntimamente vinculada al abandono de tal adicción y de ello se debe derivar una importante disminución del riesgo de exposición a *M. tuberculosis*. Desconocemos si la adherencia correcta al TAR se acompaña de otra serie de cambios en las circunstancias del sujeto que puedan disminuir su probabilidad de exposición. El TAR ofrece al paciente con infección por el VIH la posibilidad de disminuir su riesgo de padecer TBC activa pero, a diferencia de lo que ocurre en otras infecciones, no como consecuencia exclusivamente de un fenómeno de reconstitución inmune. **Ignacio Moreno Maqueda.**

Giradi E. et al. and the Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. AIDS 2000; 14: 1985-1991.

Problemas del sida en el siglo XXI: efectos adversos de la terapia antirretroviral

En este artículo, se repasan los efectos adversos del TARGA, su patogenia, clínica, diagnóstico y manejo. Se centran en la toxicidad mitocondrial (TM), hipersensibilidad y lipodistrofia (LD). De la TM destacan la pancreatitis y la acidosis láctica como sus consecuencias más graves. El diagnóstico de la TM es difícil y para su manejo, además de la suspensión del fármaco, se utilizan otras sustancias con

dudosa efectividad. Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son hasta cien veces más frecuentes en los pacientes VIH que en la población general. Hay diversos grados de gravedad y los antirretrovirales implicados con más frecuencia son los no análogos de los nucleósidos, el abacavir y el amprenavir. EL diagnóstico y manejo es sencillo, resolviéndose espontáneamente hasta en la mitad de los casos. Hacen especial hincapié en las precauciones con el abacavir. En cuanto a la LD, insisten en la necesidad de una definición de caso. Basándose en diversos estudios, aportan los datos de prevalencia tras 12-18 meses de TARGA: LD (18-83%), dislipemias en rango de riesgo de enfermedad cardiovascular (70%), diabetes mellitus (8-10%) e intolerancia a la glucosa (15%). Los autores consideran a los inhibidores de la proteasa como el grupo farmacológico más implicado en el desarrollo de este síndrome, aunque otros fármacos como el d4T también parecen intervenir. Refieren diversas hipótesis patogénicas y barajan posibles factores de riesgo. Señalan la importancia de la repercusión de este síndrome sobre la adherencia, además del riesgo que supone para eventos cardiovasculares y pancreatitis. Comentan también otros efectos adversos específicos de algunos fármacos y situaciones especiales como el embarazo (riesgo fetal), hemofilia (sangrado), drogadicción (interacción con metadona) y profilaxis postexposición.

Comentario: La morbimortalidad de la infección por el VIH ha disminuido considerablemente gracias al TARGA, lo que ha hecho que el sida se convierta en una enfermedad crónica. A medida que el tiempo de tratamiento de los pacientes es mayor, también es mayor el número de efectos adversos que se presentan y van apareciendo otros nuevos. Para poder sopesar el riesgo/beneficio a la hora de indicar una pauta terapéutica a un paciente, es fundamental conocer y tener en cuenta la toxicidad del TARGA y aplicarla a cada caso individualizado. En definitiva, el TARGA ha supuesto un gran avance en el control de la infección por el VIH pero nos enfrentamos

ahora a nuevas patologías secundarias a la toxicidad que conlleva dicho tratamiento. **Rosario Palacios Muñoz**

Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000; 356: 1423-1430.

¿Estamos seguros de diferir el tratamiento de la infección VIH?

El tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA), aunque fracasa en erradicar el virus, reduce de forma eficaz la carga viral del VIH, frecuentemente por debajo del nivel de detección. Esta inhibición de la replicación viral consigue una significativa aunque parcial reconstitución del sistema inmunitario, consistente en la recuperación de las cifras de Linfocitos T y de su función. El grado de reconstitución inmune alcanzado por el TARGA depende sobretudo del grado de respuesta virológica pero también está determinado por el grado de deterioro inmunitario que el retrovirus ha ocasionado antes de iniciar el tratamiento y por la capacidad de regeneración del sistema inmune. Estudios previos han sugerido que el inicio precoz de TARGA conseguiría una rápida restauración de la función T. En esta línea los autores analizan el grado de respuesta al TARGA en un grupo de 28 pacientes con infección primaria por VIH en comparación con un grupo de 30 pacientes naïve con infección por el VIH crónica. El régimen de tratamiento elegido consistió en la asociación de AZT, 3TC y Nelfinavir ó Indinavir. Al año de iniciado el tratamiento los pacientes con infección primaria experimentaron un incremento de linfocitos T4 de 470 cel/mL a 758 cel/mL, mientras que los pacientes con infección crónica experimentaron un incremento significativamente menor, de 204 cel/mL a 310 cel/mL. Esta diferencia en la respuesta se observó tanto en las células CD4+ naïve (de 106 cel/mL a 176 cel/mL en pacientes con Infección Primaria y de 41 cel/mL a 44 cel/mL en pacientes con infección crónica) como en células CD4+ de memoria (de 368

cel/mL a 573 cel/mL en pacientes con Infección Primaria y de 148 cel/mL a 223 cel/mL en pacientes con infección crónica). Los autores concluyen que el comienzo precoz del TARGA consigue una reconstitución inmune mas rápida y completa que el inicio tardío del mismo. Estos resultados sirven para validar las recomendaciones de tratar la infección primaria por el VIH y suponen un argumento para emplear a favor del inicio precoz del tratamiento antirretroviral. La limitación del estudio viene dada por el corto período de seguimiento de los pacientes (1 año) que no demuestra la eficacia a largo plazo de la medida. En este sentido sería deseable mantener el seguimiento de los pacientes a largo plazo. En una época en la que se está dando marcha atrás en la recomendación previa de iniciar tratamiento antirretroviral precozmente, este estudio sirve para demostrar la relatividad de muchos de los conceptos que manejamos en el cambiante panorama del tratamiento de la infección VIH.

Antonio Rivero Román.

Kaufman GR, Zaunders JJ, Cunningham P et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection. AIDS 2000; 14: 2643-2651.

La acidosis láctica por antirretrovirales se puede prevenir

El tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) ha conseguido reducir de forma sustancial la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH merced al control de la replicación viral y a la reconstitución inmune subsiguiente. Entre los componentes del TARGA se incluyen habitualmente la asociación de 2 inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos (INTI). La acidosis láctica es una entidad recientemente descrita que constituye una grave complicación del tratamiento con INTI y es provocada por la disfunción mitocondrial provocada por estos fármacos. Los autores presentan un estudio prospectivo en el que

se analiza la incidencia de hiperlactacidemia sintomática en una cohorte de 964 pacientes seguidos en un Hospital de Francia entre 1997 y 1999. De estos pacientes 871 recibían tratamiento antirretroviral. El protocolo de estudio consistió en la evaluación bimensual de los pacientes con determinación de niveles de lactato en sangre en aquellos casos en los que presentaban fatiga, debilidad ó disnea/taquipnea en respuesta al esfuerzo. Durante el período de 2 años de seguimiento, 14 pacientes fueron diagnosticados de hiperlactacidemia sintomática, lo que supone una incidencia de 0,8% casos por año. Todos los pacientes estaban recibiendo al menos un INTI y estavudina estuvo presente en la combinación terapéutica de todos ellos. La incidencia de hiperlactacidemia sintomática entre los 588 pacientes que estaban recibiendo estavudina resultó 1,2% por año. Los principales síntomas que presentaron los pacientes con hiperlactacidemia fueron pérdida de peso, debilidad, fatiga, disnea de esfuerzo, neuropatía periférica y dolor abdominal. Solo uno de los 14 pacientes falleció por acidosis láctica grave. Tras la retirada de la medicación, la desaparición de los síntomas constituyó la regla. Para los autores la hiperlactacidemia sintomática constituye una manifestación precoz de la acidosis láctica y proponen su monitorización en pacientes con síntomas sugestivos como procedimiento para evitar esta grave complicación del tratamiento. Parece esencial incorporar la determinación de lactato en la rutina de seguimiento de pacientes infectados por el VIH que reciben INTI y especialmente en aquellos que presenten síntomas sugestivos. La existencia de hiperlactacidemia en ellos podría revelar toxicidad por drogas en una fase precoz y evitar el cuadro potencialmente fatal de acidosis láctica. **Antonio Rivero Román.**

Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 2723-2730.

La Cohorte GEMES, bien-

venido el MACS español

Los estudios de cohortes de pacientes infectados por el VIH con fecha de seroconversión conocida han permitido conocer la historia natural de la enfermedad, el periodo de incubación del sida y han contribuido a mejorar nuestro conocimiento sobre la infección por el VIH. La evidencia que hasta ahora utilizábamos provenía de estudios realizados en EEUU, Francia, Italia o de otros países europeos, por lo que se echaba de menos un estudio español como el publicado recientemente por el grupo GEMES. Los autores analizan los datos de 829 personas, con fecha de seroconversión entre 1982 y 1999, provenientes de diferentes cohortes. La fecha de entrada en el estudio es la de seroconversión. La de salida, para los que no desarrollaron sida, la fecha de última revisión vivo y/o la fecha del fallecimiento. El seguimiento se cerró el 31 de diciembre de 1996. Se consideró que los pacientes perdidos en seguimiento estaban libres de sida si no figuraban en el registro de casos sida o en el de fallecimientos. De los 829 sujetos, 666 eran hombres (80,4%). En el momento de la seroconversión la mediana de edad fue de 25 años en el hombre y 23 en la mujer. La mediana de tiempo transcurrido entre la seroconversión y el sida, 10 años. Las curvas de supervivencia de las cohortes individuales ponen de manifiesto que en los hemofílicos el periodo de incubación es más prolongado. La edad a la seroconversión se asociaba de forma estadísticamente significativa con la tasa de progresión (RR:1,026). Las mujeres progresaron a sida más lentamente (RR: 0,58). El año de la seroconversión no se relacionaba con el tiempo de incubación (ausencia de efecto año de calendario), lo que refleja, a juicio de los autores, que intervenciones de demostrada eficacia en los ensayos clínicos, no se traducen necesariamente en mejoras en los estudios de ámbito poblacional.

Comentario: En primer lugar creo que hay que felicitar de la existencia de una cohorte española de seroconvertidos y habrá que seguir

atentamente la producción científica del grupo GEMES. Su estudio tiene indudable interés y ofrece datos sobre la infección por el VIH en nuestro medio. A la hora de analizar sus resultados es preciso considerar: 1.- En ningún paciente se diagnosticó la seroconversión en el momento de la infección aguda; 2.- Los autores no ofrecen ninguna información sobre el número de pérdidas en seguimiento, que es uno de los puntos débiles de los estudios observacionales y en este caso puede contribuir a sobrestimar el periodo de incubación, a pesar de los esfuerzos desarrollados para atenuar su impacto. 3.- El escaso número de mujeres puede explicar las diferencias en la progresión relacionadas con el género, como acertadamente comentan los autores. 4.- Los autores no encuentran un efecto año de calendario, probablemente porque el número de personas incluidas en la cohorte GEMES no es lo suficientemente grande para detectar este tipo de diferencias. Los autores parecen asumir que en los pacientes de la cohorte se utilizaron las profilaxis y los tratamientos vigentes en la época, sin que tengamos constancia real del número de pacientes realmente tratados. La ausencia de datos sobre el número de pacientes en tratamiento Antirretroviral y el número de profilaxis empleadas, unido a un tamaño de muestra posiblemente insuficiente no permite conocer, en este estudio, si las intervenciones terapéuticas de la época influyeron o no sobre el tiempo de incubación del sida. **Ignacio Suarez Lozano.** *El periodo de incubación del sida en España antes de la terapia Antirretroviral de alta eficacia. GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidos). Med Clin (Barc) 2000; 115: 681-686.*

Streptococcus pneumoniae / VIH: una relación mejor conocida

Estudio realizado en USA con la información contenida en una gran base de datos de una cohorte de paciente infectados por VIH, con el

objetivo de conocer (por tanto no es un estudio prospectivo diseñado para tal fin) la incidencia de enfermedad neumocócica (EN; neumonía o enfermedad invasiva), los factores de riesgo relacionados con la misma y la eficacia de la vacuna neumocócica (VN). La incidencia de EN en 39.086 personas seguidas a lo largo de 9 años fue de 8,2 episodios por 1000 personas/año. Los factores relacionados de forma independiente con EN fueron uso de drogas intravenosa, infección VIH por transfusión, raza negra, criterios de SIDA, recuento de CD4+ ≤ 200 o entre 200 a 500 por mm³, alcoholismo, hospitalización durante los 6 meses previos y EN en el año anterior. Tuviron efecto protector para el desarrollo de EN el tratamiento antirretroviral y vacunación neumocócica previa si el recuento de CD4+ era superior a 500/mm³. La toma de cotrimoxazol no ofreció protección para EN.

Comentario: Muchos de los factores relacionados con el desarrollo de EN demostrados en este estudio eran ya conocidos pero lo descrito aquí valida lo conocido previamente. Dado que pocos estudios sobre la eficacia de la VN en pacientes infectados por VIH han sido hechos en la época del tratamiento antirretroviral potente y utilizando para la práctica clínica lo aportado por este trabajo, la indicación de VN ser realizaría en personas con más de 500 CD4+/mm³. La utilización en pacientes más inmunodeprimidos podría esperar a que el recuento de CD4+ mejorara con el tratamiento antirretroviral. **Manuel Torres Tortosa.**

Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: Incidence, risk factors and impact of vaccination. Clin Infect Dis 2001; 32: 794-800.

El tratamiento estándar de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: una reflexión sobre sus fundamentos

Este artículo, más que un estudio

sistemático, es una reflexión acerca de los fundamentos en que basamos la idea de que el tratamiento durante seis meses de la tuberculosis no es adecuado en los pacientes infectados por el VIH. Hasta el momento actual el determinante de dicha idea ha sido el encontrar una alta tasa de recidiva en los pacientes infectados por el VIH tratados con pautas de seis meses. Se revisan los seis estudios sobre este aspecto en pacientes con infección por el VIH y los tres en pacientes sin ella. La diferente metodología, pautas, seguimiento y objetivos de los estudios impiden una aproximación al problema mediante metaanálisis. Esas mismas diferencias impiden una comparabilidad adecuada de los estudios incluso desde un punto de vista no cuantitativo. Además existe una importante limitación en la interpretación de los resultados al no haberse llevado a cabo análisis según intención de tratar. En estas circunstancias el nudo de la cuestión ha venido siendo el considerar que el porcentaje de pacientes sin infección por VIH y que completan tratamiento que presentan recidiva es aceptable (<5%), mientras que en los pacientes coinfectados ha sido más variable (0-10 %). Pero esta forma de pensar esta actualmente puesta en tela de juicio por estudios basados en técnicas de RFLP en los que se describen una tasa inesperadamente alta de reinfecciones en pacientes con infección por VIH que completan un tratamiento tuberculostático correctamente. Sigue por tanto existiendo necesidad de estudios para contestar a la pregunta sobre si seis meses de tratamiento tuberculostático son adecuados en pacientes con infección por el VIH. Con independencia de que será necesaria una metodología que permita luego una valoración cuantitativa conjunta de los estudios que se realicen, la tasa de recidiva no parece fundamentar suficientemente la mejor elección. Las técnicas de RFLP serán de gran ayuda para evitar la confusión entre reinfección y recidiva. En distintos lugares cabe esperar que las tasas de recidiva tras un tratamiento dado sean similares, pero la de reinfección serán variables y dependerán de la prevalencia de

tuberculosis en el ámbito en que se realice el estudio. **Ignacio Moreno Maqueda.**

A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: Differences in study outcomes. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 623-632.

Enfermedad hepática crónica en pacientes infectados por VIH: un compromiso urgente de afrontar

Este estudio, realizado en un hospital de 289 camas en Massachusetts, evalúa la mortalidad de todos los pacientes infectados por VIH en ese centro y sus causas en 3 periodos de tiempo: 1991, 1996 y 1998-1999. La frecuencia de muerte por enfermedad hepática crónica (EHC) en esos periodos fue de 11,5 %, 13,9 % y 50 % respectivamente ($p=0,003$). La presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) fue de 75 %, 57,7 % y 93,8 %, el consumo de alcohol de 34,6 %, 36,1 % y 72,7 % ($p=0,01$), suspensión de tratamiento antirretroviral (TAR) por hepatotoxicidad en 0, 5,6 % y 31,8 % respectivamente para los periodos señalados. El 55% de los pacientes infectados por VIH que murieron en 1998-1999 por EHC tenían más de 200 células CD4+/mm³ y la carga viral de VIH plasmática indetectable. En este último periodo, la EHC fue la primera causa de mortalidad de los pacientes infectados por VIH.

Comentario: Tras la marcada disminución de infecciones oportunistas y de la notable mejoría del pronóstico inducida por el TAR, la morbilidad y mortalidad inducida por la EHC ha surgido en los países occidentales como uno de los principales problemas de los enfermos infectados por VIH y lo mostrado por este estudio es una evidencia más al respecto. La importancia de este problema es mayor si tenemos en cuenta que las causas de la EHC en esta población (VHC, alcohol, fármacos) pueden ser abordadas

eficazmente, al contrario de lo que ocurre con sus consecuencias tardías (cirrosis hepática o hepatocarcinoma). Por tanto resulta una prioridad que los médicos que evalúan y tratan a pacientes infectados por VIH sean igualmente activos contra las causas de EHC en esa población. **Manuel Torres Tortosa.**

Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing Mortality Due to End-Stage Liver Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Clin Infect Dis 2001; 32: 492.

¿Qué es mejor en un tratamiento antiretroviral que fracasa? Mantenerlo o descansar

Estudio piloto de 23 pacientes, con un componente randomizado (16) a continuar o discontinuar el tratamiento antiretroviral y otro no randomizado (7), que abandonan el tratamiento; periodo de seguimiento 12 semanas. Resultados: El grupo de no tratados tiene una caída media de CD4 de 128 y una elevación media de 0.84 log/mm³ de CV. En el grupo de los tratados es de 15 células/mm³ y 0.31 log/mm³ respectivamente; con una diferencia estadísticamente significativa de $p<0.001$ para la CV y $p=0.005$ para las células CD4. Estudios de susceptibilidad: no existe cambios en el grupo de los que mantienen tratamiento; en el grupo de los no tratados comienza a disminuir la resistencia de forma más o menos abruptamente a las 6 semanas, afecta a todos los grupos terapéuticos, y cambia a cepa wild-type a las 16 semanas. La CV se eleva y los CD4 disminuyen tras el inicio del cambio a cepa wild-type. Los cultivos de células mononucleares de los pacientes que cambian a cepas wild-type ponen de manifiesto la presencia de cepas resistentes iguales a las aisladas inicialmente.

Comentario: Tras la euforia del 96 entramos en la época de la yatrogenia con los trastornos metabólicos, distribución de la grasa y si bien tenemos claro lo que es la situación óptima desde el punto de vista viro-

lógico, CV ND, hay un amplio grupo 50-60% de los pacientes que no están en esta situación y que por falta de adherencia o por la severa yatrogenia podemos estar tentados de decir vamos a descansar. Este estudio piloto nos abre la puerta para entender que es lo que ocurre y que es lo que interesa. Lo que hay tras un tratamiento que fracasa son cepas con sensibilidad disminuida que tras suspender el tratamiento es sustituida por cepa wild-type con una capacidad de replicación y destrucción de CD4 claramente superior a la cepa mutante y que ninguna cepa desaparece, solo ocupa el lugar que la presión farmacológica o la replicación del conjunto le permite. En definitiva que un tratamiento que fracasa es mejor que un no-tratamiento desde el punto de vista virológico e inmunológico.

Manuel Márquez Solero.

Steven G. Deeks, Terri Wrin et al. Virologic and Immunologic Consequences of Discontinuing Combination Antiretroviral-drug Therapy in HIV-Infected Patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001; 344:472-480.

La suspensión de la profilaxis secundaria para *Pneumocystis carinii* en pacientes que recuperan los CD4 es segura

El primero es un estudio de cohorte de 325 pacientes con antecedentes de neumonía por *P. carinii*, que suspenden la quimioprofilaxis secundaria (QS) tras la recuperación inmunológica ($CD4 > 200/mm^3$) provocada por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los pacientes están incluidos en 8 cohortes prospectivas europeas con un número global de 39849 pacientes, solo aproximadamente la mitad reciben TARGA. Característica de la cohorte: HMX 57%; diagnóstico definitivo de neumonía por *P. carinii* 83%; media de CD4 al diagnóstico de la neumonía 60 cel/mm³; profilaxis con CTX 66%, pentamida 19%; media de 11 meses con $CD4 > 200$ previa a la suspensión de la profilaxis y media de 350 cel/

mm³ en el momento de la suspensión; carga viral < 500 copias/ml 76%; media de 13 meses de seguimiento tras la suspensión de la QS sin observarse ninguna recidiva. En este estudio la incidencia de neumonía por *P. carinii* es de 1.2 casos/100 personas/año de seguimiento con un CI $> 99%$, la incidencia de neumonía bacteriana es de 2.7 por 100 personas/año de seguimiento.

El segundo estudio es un ensayo clínico multicéntrico realizado en España sobre 587 pacientes que llega a conclusiones similares.

Comentario: La suspensión de la QS para *P. carinii* en la era TARGA ocupa en todas las guías 5 líneas, sugiriendo que pueden ser aplicables las mismas recomendaciones de suspensión que la 1ª, unido a la facilidad de la profilaxis y la protección frente otras infecciones ha mantenido este punto en el terreno de la confusión. Estamos hablando de una entidad con un riesgo de recidiva del 50% y una mortalidad del 10-15%, situación diferente a la profilaxis primaria. Estos estudios son los primeros con suficiente potencia estadística que demuestra que la suspensión es segura en pacientes con respuesta inmunológica ($CD4 > 200$ células /mm³) durante al menos un año, sin mayor riesgo de otras infecciones bacterianas. **Manuel Márquez Solero.**

*Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P et al. Discontinuation of Secondary Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with HIV Infection who have a Response to Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2001; 344:168-174*

*JCL Bernaldo de Quiros, JM Miro, JM Peña et al. A Randomized Trial of the Discontinuation of Primary and Secondary Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* Pneumonia after Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection. N Engl J Med 2001; 344: 159-167.*

Abacavir, otra alternativa para empezar

Ensayo clínico randomizado doble ciego que compara indinavir + la-

mivudina + zidovudina (ILZ) con abacavir + lamivudina + zidovudina (ALZ) a las 48 semanas en pacientes infectados por VIH sin tratamiento previo y con mas de 100 $CD4+/mm^3$. El punto final primario para el análisis fue el número de pacientes con ≤ 400 copias/ml de carga viral a las 48 semanas de tratamiento y como secundarios el recuento de $CD4+$ y los enfermos con ≤ 50 copias. Tras ese tiempo, el número de pacientes con ≤ 400 copias/ml fue igual en ambos grupos (51 %). En pacientes con mas de 100.000 copias/ml basales, la proporción de pacientes con ≤ 50 copias/ml fue superior en el grupo de ILZ (45 % vs. 31 %). El efecto sobre los linfocitos $CD4+$ también fue similar al igual que la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad. No obstante, un paciente del grupo ALZ falleció por una reacción de hipersensibilidad que ocurrió tras reintroducir el fármaco.

Comentario: Este estudio muestra que ALZ es una alternativa valida para iniciar tratamiento antirretroviral en pacientes con menos de 100.000 copias/ml de carga viral. Es una pauta cómoda comparada con otras y probablemente permita válidas alternativas de rescate cuando se haga insuficiente. En cambio, la existencia de una reacción de hipersensibilidad (descrita con abacavir en un 3-5 % de pacientes y que típicamente aparece dentro de las 6 semanas de iniciar el tratamiento) que puede ser fatal, sobre todo si se vuelve a tomar el fármaco tras suspenderlo (la única muerte achacable a toxicidad farmacológica ocurrió en el grupo ALZ) hace necesario prescribir abacavir a enfermos que comprendan adecuadamente las manifestaciones de esta complicación y que en ningún caso vuelvan a tomar el fármaco sin consultar con el médico que indicó el tratamiento. **Manuel Torres Tortosa.** *Staszewski S, Keiser P, Montaner J et al. Abacavir Lamivudine Zidovudine vs. Indinavir Lamivudine Zidovudine in antiretroviral naive HIV infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001; 285: 1155.*

El tratamiento antirretroviral actual disminuye los costes sanitarios del paciente infectado por VIH

Este estudio está realizado sobre una amplia muestra de pacientes infectados por VIH (n=2864) representativos de la población infectada por VIH en USA. Mediante encuestas diseñadas previamente y asistidas realizadas desde el principio de 1996 a final de 1998, se calcularon los gastos sanitarios que produjo la infección por VIH y la evolución de los mismos tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA). El gasto sanitario por paciente descendió desde 1.749 \$ mensuales por paciente a 1.503 \$. Aunque los gastos por consumo de fármacos aumentaron, los gastos hospitalarios disminuyeron marcadamente y también las gastos ambulatorios. El conjunto total del gasto disminuyó en un 16 %. El estudio aporta otros muchos datos de interés como que el gasto fue superior en enfermedad mas avanzada o cuando los pacientes eran atendidos por médicos con menor experiencia en la infección VIH y diferencias en el gasto según áreas geográficas o grupo social.

Comentario: Los resultados del estudio tienen suficiente trascendencia por si mismos, pero debe tenerse en cuenta que además otro beneficio económico son los días de trabajo ganados por los efectos del TARGA. Estos hallazgos implican también la necesidad -ahora ya por razones económicas- de hacer llegar el TARGA a todos los pacientes infectados por VIH en los países desarrollados (que son los que pueden financiar este tratamiento) sin cobertura sanitaria de calidad al 100 % de la población. **Manuel Torres Tortosa.**

Bozzette SA, Joyce G, McCaffrey DF et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. N Engl J Med 2001; 344: 817-823.

troviral es coste efectivo. Algunos tendrán que hablar de otra cosa

Basados en datos derivados de ensayos clínicos (ACTG 320, estudio INCAS, Dupont 006) y del estudio de cohortes de VIH de la John Hopkins Clinic se diseñó un complejo sistema de simulación informatizado que utilizó el recuento de linfocitos CD4+ y el nivel de RNA de VIH-1 plasmático como predictores de la evolución de la enfermedad. El modelo calculó la expectativa de vida, la expectativa de vida ajustada por calidad de vida, los costes médicos directos a lo largo de toda la vida y los costes de cada año de vida ganado que produjo la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Así, la expectativa de vida ajustada por calidad de vida aumentó de 1,53 a 2,91 años de forma global y aumentó significativamente para cada subgrupo según recuentos de CD4+. Los costes médicos directos de por vida aumentaron de 45.460 \$ (ningún tratamiento) a 77.300 \$ (tratamiento con 3 fármacos). Cada año de vida ganado ajustado por calidad de vida inducido por el TARGA costó entre 13.000 a 23.000 \$. Estos costes fueron muy inferiores al compararse con los costes de años de vida ganados con otras terapias claramente aceptadas como la radioterapia para el cáncer de mama precoz (30.000 \$), el tratamiento de la hipercolesterolemia (45.000 \$) y la diálisis en insuficiencia renal crónica muy avanzada (150.000 \$)

Comentario: El TARGA pasó a ser una modalidad terapéutica no discutible cuando demostró una marcada mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes afectos. Los hallazgos difundidos en estos 2 estudios demuestran de forma muy convincente que ese beneficio clínico es de tal calibre que resulta rentable y notoriamente mas barato con otros tratamientos habituales en los países desarrollados para enfermedades prevalentes. Mirar con una lupa escrupulosa los costes de la terapia para la infec-

ción VIH argumentando supuestas razones de responsabilidad sin aplicar los mismos parámetros para otras formas de terapia en otras enfermedades que afectan a otros pacientes, no deja de ser otra forma de discriminación esta vez algo mas sofisticada. Los resultados de estos 2 estudios (y lo aportado por otros) probablemente hagan cambiar o desaparecer determinados discursos. La revista dedica una editorial al tema donde se expone con crudeza los graves defectos del sistema sanitario norteamericano para el abordaje del tratamiento de la infección por VIH. Obviamente, esos defectos deben estar presentes también en otras patologías porque lo esencial de ellos no depende de la enfermedad sino del sistema. **Manuel Torres Tortosa.**

Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med 2001; 344: 824-831.

Steinbrook R. Providing antiretroviral therapy for HIV infection. N Engl J Med 2001; 344: 844-846.

Pensando en el futuro: elección del primer inhibidor de la proteasa

Uno de los principales factores que impiden que la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) sea duradera es el desarrollo de resistencias cruzadas entre los fármacos de una misma clase. Tal circunstancia determina que el éxito a largo plazo del TAR dependa de la óptima sucesión de regímenes que sustituyen a los que fracasan por aparición de virus resistentes. Un estudio multicéntrico realizado por The California Collaborative Treatment Group & 575 Team (1) ha tenido por objetivo caracterizar el patrón de susceptibilidad del VIH frente a diversos inhibidores de la proteasa (IP) en pacientes que fracasan al primer régimen con un IP. En él se incluyeron a 88 pacientes adultos que tenían ≥ 400 copias/ml de ARN-VIH tras haber realizado un TAR que incluyese durante al menos tres meses un régimen con el primer IP. Mediante una prueba fe-

El tratamiento antirre-

notípica se analizaron la frecuencia y la intensidad de resistencia del VIH (definida como un incremento de la CI50 \geq 2,5 veces) frente a saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y amprenavir. Los aislamientos de los pacientes tratados con nelfinavir presentaron una frecuencia y un grado de resistencias cruzadas significativamente menores que los correspondientes a los pacientes que recibían cualquiera de los otros fármacos analizados. Estos resultados fueron independientes de la duración de los tratamientos previos con IP.

Comentario: Puesto que la existencia de resistencias cruzadas entre antirretrovirales de la misma clase constituyen un factor limitante de primer orden para la duración de la eficacia del TAR, la elección inicial de fármacos que favorezcan en menor grado el desarrollo de aquéllas puede ser importante. En tal sentido, este estudio sugiere que la frecuencia de resistencias cruzadas entre los distintos IP y el grado de disminución de susceptibilidad a los mismos varían según sea el primer IP prescrito, y que, entre los fármacos probados en el estudio, nelfinavir es el que da lugar a una menor tasa de resistencias cruzadas con otros IP. En el mismo número de la revista aparece una revisión sobre la sucesión de regímenes antirretrovirales (2), cuya lectura es muy recomendable. **Fernando Lozano de León**

(1) Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. *AIDS* 2001; 15: 609-615.

(2) Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. *AIDS* 2001; 15: 547-552.

Hiperlactatemia crónica asintomática: se completa el espectro de una complicación emergente de los análogos de nucleósidos

Recientemente se ha reconocido

que, entre las complicaciones de los análogos de nucleósidos (AN), además de la acidosis láctica con estosis hepática (ALEH), la hiperlactatemia sintomática (HLS) puede tener importancia clínica y requiere cambiar de AN (ver AEI: vol.1, no 5 y 6; y vol.2, n° 1). No obstante, no se conoce bien el significado clínico de la hiperlactatemia crónica asintomática (HLCA) ni, por tanto, que actitud debe tomarse ante ella. A este respecto, un equipo de investigadores australianos ha realizado un estudio prospectivo y longitudinal de 18 meses de duración con una cohorte de 349 pacientes para determinar la prevalencia, los factores de riesgo y la evolución de la HLCA. Dos de los pacientes, ambos con una concentración venosa de lactato $>$ 5 mmol/l, presentaron un cuadro agudo de ALEH, y otros cinco (lactato: 2,8-5 mmol/l) una HLS, que requirió el cambio de AN. De la mayoría restante, el 44% tenía una HLCA con cifras de lactato $<$ 3,5 mmol/l, las cuales permanecieron estables y no precisaron cambios terapéuticos. Un análisis no-lineal de evolución mostró que d4T confería alcanzar a lo largo del estudio una mayor concentración media de lactato. En concordancia, el análisis de regresión múltiple reveló que sólo el uso de d4T (y no el de cualquiera de los demás antirretrovirales, ni la duración del tratamiento, ni ninguno de los muy diversos factores clínicos, inmunológicos y virológicos estudiados) se relacionaba con la existencia de hiperlactatemia. **Comentario:** Este estudio, el primero sobre hiperlactatemia realizado de forma longitudinal, aporta muy valiosa información sobre el extremo más leve (HLCA) del espectro de aquélla, tal como su elevada prevalencia, su escasa significación clínica y el hecho de que no sea necesario cambiar de AN ante ella si la concentración de lactato es inferior a 3,5 mmol/l y no aparecen síntomas. En contraposición, revela la frecuencia muy inferior de ALEH y HLS y que el desarrollo de éstas no sea precedido por la HLCA, que, por tanto, parece tener un escaso valor predictivo positivo. Todo ello sugiere que el lactato plasmático no

debe determinarse de forma rutinaria, sino sólo a los pacientes que presenten síntomas compatibles con ALEH/HLS. Esta actitud es defendida también en un artículo editorial publicado en el mismo número de la revista. **Fernando Lozano de León.** John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 717-723.

Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15: 795-797.

Neumonía por *Pneumocystis carinii* con evolución desfavorable al tratamiento: una segunda oportunidad

Metaanálisis de estudios de fracaso de tratamiento de neumonía por *P. carinii*. Búsqueda a través de MEDLINE de estudios en inglés. Se incluyeron sólo los estudios con confirmación microbiológica, tanto ensayos clínicos como series de casos o casos aislados. La definición de fracaso del tratamiento fué: deterioro clínico durante los primeros 4-5 días o ausencia de mejoría a partir del séptimo día de inicio del mismo. Se incluyeron los pacientes de tres estudios que consideraron fracaso al tercer día de inicio de tratamiento por el rigor de sus criterios de inclusión. Para considerar que el tratamiento de rescate fué efectivo se exigió al menos uno de estos cuatro: 1) mejoría o resolución de los síntomas, hallazgos radiológicos y gasométricos, 2) mejoría clínica mantenida tras 2-4 semanas de la finalización del tratamiento de rescate, 3) paciente vivo al alta, o 4) paciente vivo a los 30 días del diagnóstico microbiológico. El 92% de los 497 pacientes estaban infectados por el VIH. Aunque el número de casos de fracaso terapéutico incluidos por cada pauta fué variable, en general estuvieron representadas las pautas fundamentales: TMP-SMX, pentamidina i.v., clindamicina-primaquina, atovaquona, TMP-dapsona. No hubo asociación estadísticamente

significativa entre el uso de corticoides o de terapia antirretroviral durante el tratamiento de rescate y la eficacia de este. Sus resultados fundamentales son de gran interés: los pacientes que fracasaron con una pauta de TMP-SMX, tuvieron éxito con el rescate con pentamidina en un 37% de los casos (57 de 155); los fracasos de pentamidina i.v. tuvieron éxito con TMP-SMX en un 52% (23 de 44); los fracasos de TMP-SMX y pentamidina tuvieron buena respuesta al rescate con clindamicina-primaquina en un 90% (44 de 48).

Comentario: No puede olvidarse, como los propios autores destacan en la discusión, que en los pacientes con infección por el VIH y neumonía que presentan fracaso de tratamiento, la broncoscopia permite encontrar una segunda causa infecciosa en una proporción variable (9-39%). Por otra parte, las causas de fracaso terapéutico en pacientes con infección por el VIH y neumonía por *P. carinii* son variadas y sin duda la situación inmunológica del paciente es fundamental. La definición de fracaso terapéutico en este estudio en general es congruente con unas circunstancias clínicas en las que es plausible considerar que el tratamiento inicial elegido no está mostrando la eficacia habitual descrita (mejoría clínica en 4-8 días y en una proporción no despreciable de pacientes ya en las primeras 24 horas). En estas circunstancias, este trabajo proporciona una evidencia a favor del uso de clindamicina-primaquina en los pacientes con infección por el VIH y neumonía por *P. carinii* que, tras ser tratados con TMP-SMX o pentamidina i.v., no siguen el curso evolutivo favorable que se esperaba. **Ignacio Moreno Maqueda.**

Smegon RA et al. A meta-analysis of salvage therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. Arch Intern Med. 2001; 161: 1529-1533.

Simplificación del tratamiento antirretrovírico con tres análogos de nucleósidos: una pauta segura en pacientes escogidos

La necesidad de mantener indefinidamente el tratamiento antirretrovírico (TAR), junto a la inadecuada posología (numerosas pastillas, varias tomas diarias, etc.) y a la frecuente toxicidad diferida de algunos de los regímenes más utilizados en la actualidad, constituyen factores que favorecen el incumplimiento terapéutico y, por tanto, el desarrollo de resistencias. Una estrategia ("simplificación") para aminorar estos problemas consiste en sustituir ciertos fármacos por otros con menos inconvenientes. Un trabajo multicéntrico, realizado por el equipo CNA30017, ha evaluado la eficacia, seguridad y cumplimiento de una pauta de simplificación de tres análogos de nucleósidos (AN), uno de los cuales era siempre abacavir. Los 211 pacientes incluidos, que recibían desde al menos seis meses antes TAR con dos AN y un inhibidor de la proteasa (IP), y que desde la instauración de aquél siempre habían tenido la carga viral indetectable, fueron aleatorizados a continuar con el mismo régimen o a cambiar el IP por abacavir. Tras 48 semanas de seguimiento, el porcentaje de pacientes que experimentó fracaso terapéutico fue menor en el grupo de abacavir (12%) que en el de IP (23%) y éste tardó en presentarse un tiempo significativamente mayor en los pacientes del primer grupo. En la rama de abacavir hubo también menos retiradas debidas a toxicidad (8% vs. 14%) y se redujeron de forma significativa los valores de colesterol y triglicéridos. Además, estos pacientes refirieron tener menos dificultades para tomar el TAR y un mejor cumplimiento del mismo. **Comentario:** Estos resultados indican que en pacientes que realizan TAR con dos AN y un IP y que mantienen suprimida la replicación vírica de forma prolongada y persistente, la sustitución del IP por abacavir facilita la toma de la medicación y mejora las anomalías lipídicas, sin menoscabar la eficacia terapéutica. Esta estrategia, segura para tales pacientes "escogidos", no está indicada en aquéllos que tiempo atrás recibieron monoterapia o tratamiento doble con AN, ni en los que previamente hayan fracasado a combinaciones triples.

Desafortunadamente, todos estos suponen la mayoría de los pacientes que actualmente controlamos en nuestras consultas. **Fernando Lozano de León.**

Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001; 15: 1517-1526.

La carga viral del VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones oportunistas

Se trata de un estudio de los CDC en el que se analizan los factores de riesgo para el desarrollo de Infecciones oportunistas (IO) en pacientes infectados por el VIH. De cada paciente se recogieron diversas variables entre las que se incluyeron cada 6 meses los valores de carga viral y linfocitos CD4+ mas bajos, mas altos y mas recientes, y el tratamiento antirretroviral en ese tiempo. De datos de 10.885 personas, que supusieron un total de 163.774 personas/mes de las que se recogieron 47.709 medidas de carga viral. Durante el período de observación se identificaron el desarrollo de 1409 nuevas IO. Los factores de riesgo independientes relacionados con el desarrollo de IO fueron las cifras de linfocitos CD4+, que constituyó el factor de riesgo mas fuerte, la carga viral y el diagnóstico previo de Sida, mientras que el tratamiento antirretroviral constituyó fue identificado como el único factor protector independiente. El riesgo relativo (RR) para el desarrollo de IO según las cifras de linfocitos CD4+ y respecto a pacientes con mas de 500 linfocitos CD4+/mL fue de 13.3, 4.4, 2.3, y 1.8 para cifras de linfocitos CD4+ de <50 cel/mL, 50-199 cel/mL, 200-349 cel/mL y 350-500 cel/mL respectivamente. El RR para IO según la y respecto a pacientes con carga viral indetectable fue 3.5, 2.7, 1.9, y 1.6 para cifras de carga

viral de mas de 150.000, 55.000-149.999, 20.000-54.999 y 7.000-19.999 copias/mL respectivamente. La carga viral también resulto un factor de riesgo independiente de desarrollo de IO en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 200/mL. En este grupo de pacientes el RR fue respecto a pacientes con carga viral indetectable fue 3.6, 2.6, 1.3 y 1.9 para cifras de carga viral de mas de 150.000, 55.000-149.999, 20.000-54.999 y 7.000-19.999 copias/mL respectivamente.

Comentario: Los hallazgos de este estudio confirman las observaciones realizadas por otros autores demostrando como las cifras de linfocitos CD4+ constituyen el factor de riesgo mas importante para IO en pacientes infectados por el VIH. Lo mas interesante del estudio es que demuestra que también la carga viral constituye un factor de riesgo independiente. Esta observación, fue realizada previamente por investigadores de los ACTG considerando la carga viral basal de los pacientes. Sin embargo el estudio objeto de este comentario permite extender esta observación a la carga viral de cada momento del curso evolutivo de los pacientes. Estos resultados sugieren que la carga viral debería ser considerada como parámetro a evaluar en los casos en los que se vaya a considerar la retirada de profilaxis frente a IO en pacientes infectados por el VIH con restauración inmunológica. **Antonio Rivero Román.**

JE Kaplan, DL Hanson, JL Jones. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescent. AIDS 2001; 15: 1831-1836.

Para empezar ¿Efavirenz ó inhibidor de la proteasa? Conclusiones de la cohorte suiza

Se trata de un comparativo de la eficacia de inhibidores de la proteasa (IP) y efavirenz en pacientes naives incluidos en un estudio prospectivo de cohortes realizado en Suiza (Cohorte Suiza). Se analizan 272 pacientes naives que iniciaron TAR-

GA, 89 con regímenes que incluían Efavirenz y 183 con regímenes que incluían IP. Aunque la mediana de linfocitos CD4+ no ofreció diferencias significativas entre ambos grupos (IP: 165 cel/mL y Efavirenz: 216 cel/mL), el porcentaje de pacientes con menos de 50 linfocitos CD4+ /mL y menos de 100 linfocitos CD4+/mL fue significativamente superior en el grupo que recibió IP. También fue superior en el grupo de IP el porcentaje de pacientes diagnosticado previamente de SIDA. No hubo diferencias entre los grupos respecto a la carga viral basal de los pacientes (IP 4,3 log y Efavirenz 4,04 log), practicas de riesgo para el VIH, ni en las parejas de análogos que recibieron los pacientes. En el estudio la probabilidad de alcanzar carga viral inferior a 400 copias/ml ó 50 copias/ml fue superior en los regímenes que contenían Efavirenz que en los que contenían IP, y el tiempo en alcanzar carga viral indetectable fue inferior para Efavirenz. En cambio el incremento de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos.

Comentario: Los datos del estudio sugieren que efavirenz es superior a los IP como terapia inicial de la infección por el VIH. Sin embargo es obligado hacer una serie de consideraciones al estudio. En primer lugar las poblaciones estudiadas no son homogéneas, en el grupo de IP se incluyeron una proporción de pacientes gravemente inmunodeprimidos y sintomáticos superior a la del grupo de efavirenz. Por otro lado si bien es cierto que los estudios de cohortes incluyen a una población que suele ser mas representativa de la práctica clínica habitual que la incluida en ensayos clínicos, tiene la limitación de que la elección del tratamiento antirretroviral se realiza sin criterios prefijados. Así es posible que pacientes mas inmunodeprimidos fueran asignados a regímenes que contenían IP. Por último la población de pacientes que recibieron IP fue tambien muy heterogénea (Nelfinavir 69%, indinavir 9%, indinavir mas ritonavir 14%, saquinavir mas ritonavir 5% y otros 3%). Todo ello obliga a interpretar los resultados con cautela. **Antonio Rivero Ro-**

mán.

AC Friedl, B Ledergerber, M Flepp et al. Response to first protease inhibitor and efavirenz containing antiretroviral combination therapy. The Swis HIV Cohort Study. AIDS 2001; 15:1793-1800.

Nevirapina y Síndrome de Stevens-Johnson

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrosis epidérmica tóxica (NET) son variantes de una grave enfermedad cutánea relacionada con la administración de diversos fármacos. La diferencia fundamental entre ambas estriba en la extensión de las lesiones, que es mayor en NET. Los autores realizan un estudio prospectivo caso-control para evaluar los factores asociados al desarrollo de esta enfermedad. Los casos de SSJ-NET fueron detectados activamente mediante el contacto regular con un gran número de centros hospitalarios que cubrían a una población de 120 millones de habitantes. Fueron incluidos todos aquellos casos que requirieron ingreso hospitalario. Los controles fueron recogidos entre personas ingresados en el mismo hospital que el caso. Entre mayo de 1997 y Noviembre de 1999 se recogieron 246 casos de SSJ-NET con diagnóstico probable o de certeza. De estos 18 (7,3%) eran pacientes infectados por el VIH. De ellos fallecieron 2 pacientes a causa de SSJ-NET. Nevirapina fue el único antiretroviral asociado a SSJ-NET. 15 de los 18 pacientes recibían un régimen de tratamiento que incluía Nevirapina. La reacción cutánea comenzó una media de 12 días después de la introducción de nevirapina. Los 3 pacientes restantes recibían respectivamente diclofenac en un caso; Fluconazol mas mitezol en otro y amoxicilina clavulánico, alopurinol, efavirenz, cotrimoxazol, D4T y abacavir en el tercero. De los 15 pacientes expuestos a nevirapina 14 recibían otros antiretrovirales 7 zidovudina, 6 didanosina, 5 lamivudina, 5 estavudina, 3 abacavir, 2 ritonavir, 2 nelfinavir, 1 indinavir y 1 saquinavir.

Comentario: Para los autores, es preocupante la existencia en la prác-

tica clínica de una tendencia a mantener el tratamiento que recibe un paciente infectado por el VIH en caso de erupciones cutáneas leves ó moderadas, y retirar la droga sospechosa solo en casos de signos ó síntomas de enfermedad grave. Los autores recomiendan que en caso de cualquier tipo de erupción durante

el primer mes de tratamiento con nevirapina, dado el riesgo de reacción cutánea grave, la prolongada vida media del fármaco y la existencia de opciones terapéuticas alternativas con menor riesgo de desarrollo de reacción cutánea, se retire de

forma definitiva el fármaco. **Antonio Rivero Román.**

JP Fagot, M Mackenhaupt, JN Bouwes-Bavinck et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001; 15: 1843-1848.

Referencias claves en... Infecciones por *Rhodococcus equi*

- 1.- Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA et al. *Rhodococcus equi* infections of humans. 12 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 119-132.
- 2.- Prescott JF. *Rhodococcus equi*: an animal and Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 20-34.
- 3.- Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two "coryneform" bacteria increasingly recognized as agents of human infection. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 145-153.
- 4.- Scott MA, Graham BS, Verrall R et al. *Rhodococcus equi*. An increasingly recognized opportunistic pathogen. Report of 12 cases and review of 65 cases in the literature. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 649-655.
- 5.- Vullo V, Mastroianni CM, Lichtner M et al. Serologic responses to *Rhodococcus equi* in individuals with and without human immunodeficiency virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 588-594.
- 6.- Farina C, Ferruzzi S, Mamprin F et al. *Rhodococcus equi* infection in non-HIV-infected patients. Two case reports and review. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 12-18.
- 7.- Arlotti M, Zoboli G, Moscatelli GL et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-positive subjects: a retrospective analysis of 24 cases. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 463-467.
- 8.- Hondalus MK, Mosser DM Survival and replication of *Rhodococcus equi* in macrophages. *Infect Immun* 1994; 62: 4167-4175.
- 9.- Donisi A, Suardi MG, Casari S et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS*. 1996; 10: 359-362.
- 10.- Golub B, Falk G, Spink WW. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection. *Ann Intern Med* 1967; 66: 1174-1177.

Seleccionadas por **Manuel Torres Tortosa**

Referencias claves en... Complicaciones metabólicas de los análogos de nucleósidos

- 1.- Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998, 12: 1735-1744.
- 2.- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
- 3.- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: Combination to protease inhibitor related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000, 14: F25-F32.
- 4.- Loneragan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 162-166.
- 5.- Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: A report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 198-200.
- 6.- Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000; 133: 192-196.
- 7.- Blanch S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089.
- 8.- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1667.
- 9.- Freiman JP, Helfert KE, Hamrell MR, et al. Hepatomegaly with severe steatosis in HIV- seropositive patients. *AIDS* 1993, 7: 379-385.
- 10.- Chattha G, Arieff AI, Cummings C, et al. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993, 118:37-39.
- 11.- Lai KK, Gang DL, Zawacki, JK, et al. Fulminant hepatic failure associated with 2', 3' - dideoxyinosine (ddI). *Ann Intern Med* 1991, 115: 283-284.
- 12.- Magde S, Kinloch-de Loes S, Mercey D, et al. Lipodystrophy in patients naive to protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 735-737.

Redactadas por **Fernando Lozano de León**.

Notas:

Notas:

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla. Teléfono 954389553 . Fax 954375351.
Correo electrónico st.saei@arrakis.es.
Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados.

Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas publicado 6 veces al año por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Pretende facilitar el conocimiento de lo publicado en la literatura científica, pero el tratamiento de los pacientes o la metodología de los procedimientos diagnósticos no pueden estar basados exclusivamente en estos comentarios. Tampoco lo divulgado en **Avances en Enfermedades Infecciosas** pretende sustituir el contenido de la publicación original, sino por el contrario, estimular su lectura. Los comentarios pueden reflejar opiniones personales de cada Redactor que no tienen por qué coincidir con las de la SAEI. Se evalúan, entre otras, las siguientes publicaciones: AIDS, Annals of Internal Medicine, Antimicrobial Agent and Chemotherapy, Clinical Infectious Diseases, Infection Control and Hospital Epidemiology, JAMA, Lancet y New England Journal of Medicine.

Con la colaboración de:



Productos Roche SA



GlaxoSmithKline



Abbott Laboratories SA



Merck Sharp & Dohme, España



Grupo Bristol-Myers Squibb